

TESIS DOCTORAL

Efectos de la fibra soluble cáscaras de *Plantago ovata* sobre factores lipídicos de riesgo cardiovascular

Anna ANGUERA VILA

Doctorado de Nutrición y Metabolismo

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis

Departamento de Medicina y Cirugía

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad ROVIRA I VIRGILI

Reus

3 de Mayo de 2007



Informe del director de la tesi doctoral
(art 11.3 del reial decret 56/2005 de Postgrau)

DADES IDENTIFICATIVES DE LA TESI DOCTORAL	
Efectos de la fibra soluble cáscaras de Plantago ovata sobre factores lipídicos de riesgo cardiovascular	
Doctorand/a Anna ANGUERA VILA	
Director(s)/es Dra. Rosa Solà Alberich	Tutor/a (si s'escau)
Programa de doctorat Nutrició i Metabolisme	
Departament Medicina i Cirurgia	Grup de recerca Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi

INFORME DEL DIRECTOR DE TESI		
El(s) (co)directors sotasignats emeten el següent informe de la tesi doctoral presentada a tràmit de dipòsit		
	SI	NO
La tesi consisteix en un treball original de recerca	X	
El títol reflecteix acuradament el contingut de la tesi	X	
Les hipòtesis i/o els objectius de la tesi estan clarament formulats	X	
La metodologia està descrita	X	
Hi consta el procediment	X	
Hi consten els resultats i la discussió dels mateixos	X	
Les conclusions de la tesi corresponen a les hipòtesis i/o objectius formulats	X	
La bibliografia està ben reflectida	X	
D'aquesta tesi es deriven les següents aportacions científiques:		
<ul style="list-style-type: none">Effects of soluble fiber (<i>Plantago ovata husk</i>) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease) Am J Clin Nutr 2007; 85: (Factor d'impacte: 5.8; revista de la sociedad americana de nutrición situada en posició 2/ 153 en el área de nutrición y dietética del ISI).El Gen de la FABP-2 modula el efecto estabilizador de la fibra soluble (psyllium) sobre las concentraciones de HDL en prevención secundaria. Marbella, 2003. Congreso de la Sociedad Española de arteriosclerosis. Premio a la mejor comunicación oral.		
Altres comentaris sobre la qualitat de la tesi.		

I en conclusió, s'emet l'informe favorable per tal que es pugui portar a terme tràmit de lectura i posterior defensa pública.

Reus, 1 de Març de 2007

Dra. Rosa Solà Alberich
Directora de la tesi

AGRADECIMIENTOS

Desearía agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera, mediante su ayuda y colaboración me han acompañado y apoyado en las diversas fases de realización de este trabajo de tesis.

A la Dra. Matilde Sierra por ser la primera persona que me animó y ayudó a iniciar los primeros pasos para llevar a cabo el trabajo de tesis doctoral.

A la Dra. Rosa Solà, por el tiempo que ha invertido en este trabajo y por sus consejos y orientaciones científicas y personales. Mi más sincero agradecimiento por su confianza y motivación en todo momento, que han hecho posible llegar hasta el final de este proyecto.

A Madaus S.A. y especialmente al Dr. César Molinero, por el apoyo profesional y humano que me ha transmitido durante este tiempo de preparación del trabajo de tesis.

Al Dr. Ferran Torres por su colaboración y consejos en la parte estadística del trabajo de investigación.

A Montse y Elena, por su buena disposición y ayuda en hacer posible la presentación de este documento, sus consejos y experiencia han sido muy útiles para el formato final de este trabajo.

A todos los miembros del equipo de la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis de la Facultad de Medicina de Reus, por su enorme trabajo en la evaluación de las determinaciones sanguíneas.

A Toni, por su paciencia y gran apoyo, sobretodo en los momentos difíciles, para ayudarme a seguir adelante.

A Jordi y Marc por su comprensión y por soportar tan bien las horas que no he podido compartir con ellos. Os prometo que os devolveré todo este tiempo.

A mis padres, que siempre me han apoyado y han sufrido en silencio todas mis preocupaciones y esfuerzo.

Y a todas aquellas personas que han contribuido de manera directa o indirecta a la realización de este trabajo de tesis.

INDICE

1. RESUMEN7

2. INTRODUCCION11

2.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares..... 11

2.2. Definición de enfermedades cardiovasculares. 12

2.3. Presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica..... 12

2.4. Concepto de aterosclerosis preclínica..... 14

2.5. Etiología de las enfermedades cardiovasculares 15

2.6. Principales factores de riesgo cardiovascular..... 19

2.7. Bases de las recomendaciones alimentarias en la prevención y el
tratamiento de las enfermedades cardiovasculares 21

2.7.1. Nutrición y genética 32

2.8. Recomendaciones del estilo de vida en las enfermedades
cardiovasculares 40

2.9. Recomendaciones alimentarias para el tratamiento y la prevención
cardiovascular en España 2006..... 46

2.10. Definición de fibra dietética..... 49

2.11. Clasificación de la fibra..... 51

2.12. Fuentes alimentarias de fibra soluble..... 54

2.13. Implicaciones de la fibra en distintas patologías 57

2.14. Fibra y riesgo cardiovascular 57

2.15. Fibra y colesterol..... 61

2.16. Recomendaciones actuales sobre la fibra 63

2.17. Mecanismos de acción de la fibra soluble 66

2.18. Elaboración de la evidencia científica según los distintos tipos
de estudios..... 70

3. JUSTIFICACIÓN80

4. HIPÓTESIS.....82

5. OBJETIVO DEL TRABAJO DE TESIS.....84

6. PARTE I: METAANALISIS.....86

6.1. Justificación del metaanálisis 86

6.2. Objetivos 91

6.3. Metodología..... 91

6.3.1. Criterios para la identificación de los estudios 92

6.3.2. Inclusión de los estudios..... 94

6.3.3. Extracción de los datos..... 95

6.3.4. Tipos de intervención 95

6.3.5. Tipos de criterios de valoración..... 95

6.3.6. Métodos de revisión 96

6.3.7. Métodos estadísticos	97
6.4. Resultados	103
6.4.1. Selección de los estudios	103
6.4.2. Aspectos estadísticos de los resultados	112
6.4.3. Estimaciones del metaanálisis.....	115
6.4.4. Análisis de sensibilidad en los subgrupos predefinidos	120
6.5. Conclusiones	125
7. PARTE II: EFECTOS DE LA FIBRA SOLUBLE (CÁSCARAS DE PLANTAGO OVATA) SOBRE LOS LÍPIDOS, LIPOPROTEÍNAS Y APOLIPOPROTEÍNAS DEL PLASMA EN HOMBRES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	128
7.1. Justificación.....	128
7.2. Objetivos	130
7.3. Material y métodos	130
7.3.1. Población en estudio	132
7.3.2. Diseño del estudio	134
7.3.3. Dieta y tratamiento con Plantago ovata.....	137
7.3.4. Metodología de las variables estudiadas	140
7.4. Análisis estadístico	143
7.5. Resultados	144
7.5.1 Características de los pacientes	144
7.5.2. Cumplimiento dietético, terapéutico y peso corporal.....	147
7.5.3. Efecto sobre los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticos	150
7.5.4. Evaluación de la seguridad del producto.....	153
7.5.5. Interacción entre los genotipos y los efectos del tratamiento con fibra.....	156
7.6. Discusión	165
7.7. Conclusiones	171
8. CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE TESIS	173
9. PERSPECTIVAS	176
10. BIBLIOGRAFIA.....	179
ABREVIACIONES:	196
Anexo I: Artículo aprobado para publicación en AJCN	197

RESUMEN

1. RESUMEN

Antecedentes: La fibra dietética puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, los efectos de las cáscaras de las semillas del Plantago ovata (c-Po), una fibra soluble o de las semillas del Plantago ovata (s-Po), una fibra insoluble sobre los factores lipídicos de riesgo cardiovascular son poco conocidos, en especial, en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV).

Objetivo: Conocer los efectos del tratamiento con c-Po sobre las concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas del plasma a partir de ensayos clínicos publicados, mediante un estudio de tipo metaanálisis.

Estudiar el efecto del tratamiento de c-Po sobre el perfil lipídico, lipoproteínas y apolipoproteínas y su interacción con los genes involucrados en el metabolismo lipídico en pacientes afectados de ECV.

Material y métodos: Este trabajo se ha dividido en dos partes:

a) En la primera parte, se ha realizado un metaanálisis siguiendo las guías del grupo QUORUM.

b) En la segunda parte de este trabajo se ha diseñado un estudio cruzado, randomizado simple ciego, de 24 semanas de duración en el que 28 hombres con ECV y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≤ 130 mg/dl que seguían una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, han recibido un tratamiento con 10,5 g de c-Po o 10,5 g de s-Po, que actúa como control, durante 8 semanas. Se han realizado determinaciones, en ayunas, de las concentraciones plasmáticas de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas (apo) y los polimorfismos genéticos de la apo A-IV, la apo E y la Fatty acid binding protein (FABP) 2.

Resultados: Los datos del metaanálisis han observado que la fibra soluble reduce de forma significativa el colesterol total ($p < 0,001$) y cLDL ($p < 0,001$). El efecto de la reducción de los triglicéridos no ha sido significativo ($p = 0,213$, pero $p = 0,021$ en el abordaje de efecto fijo) y el incremento de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) no es significativo ($p = 0,886$ y $p = 0,178$ para el método de efecto fijo). En el análisis de subgrupos se han identificado magnitudes más grandes del efecto cuando se usó un suplemento dietético de fibra, con una duración de la ingestión entre 4 y 8 semanas y dosis diarias > 10 g/d en adultos, tanto en el colesterol total como en el cLDL. A pesar de los resultados positivos su interpretación no es clara, debido a la elevada heterogeneidad observada en los estudios seleccionados.

Los resultados del ensayo clínico indican que los pacientes que recibieron las c-PO mostraron un descenso de los niveles de triglicéridos (-6,7%, $p<0,02$), reducción del cociente apo B100/apo A1 (-4,7%, $p<0,02$) y un aumento de la apo A1 (+4,3%, $p<0,01$), en el plasma.

Comparado con el grupo control de fibra insoluble, las c-PO aumentan las concentraciones de cHDL, alrededor de +6,7%, $p<0,006$, el cociente colesterol total/cHDL baja -10,6%, $p<0,002$ y el cociente cLDL/cHDL un -14.2%, $p<0,003$.

Conclusiones: En la prevención secundaria cardiovascular, las c-PO determinan un perfil lipídico más favorable que la fibra insoluble utilizada como control.

INTRODUCCION

2. INTRODUCCION

2.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son uno de las principales problemas de salud de los países desarrollados (Villar et al.; 2003). En España, dos de cada cinco individuos mueren como consecuencia de las enfermedades relacionadas con la arteriosclerosis, tanto las cardio como las cerebrovasculares.

En España la situación de las ECV se resume en:

130 – 160.000 pacientes nuevos al año:

Angina de pecho	90 – 110.000 pacientes/año
Infarto de miocardio	40 – 50.000 pacientes/año
Muerte súbita	15 – 20.000 pacientes/año
Angioplastias	20 – 25.000 pacientes/año
Bypass aortocoronario	9 – 10.000 intervenciones/año

La importancia del tema es patente, dado que la aparición epidémica de las ECV está estrechamente asociada con el estilo de vida y los factores de riesgo modificables. Además, la intervención sobre los factores de riesgo modificables para conseguir un perfil saludable ha demostrado de forma inequívoca una reducción de la morbilidad y mortalidad (Villar et al.; 2003).

Se entiende por estilo de vida, la alimentación, la actividad física, dejar de fumar, si es el caso, y el peso corporal adecuado.

2.2. Definición de enfermedades cardiovasculares.

El concepto ECV hace referencia a la muerte súbita, el infarto de miocardio y a la angina de pecho. A todas estas manifestaciones clínicas se les denomina de forma genérica cardiopatía isquémica. No obstante, frecuentemente se incluye entre las ECV al accidente cerebrovascular o ictus y la claudicación intermitente de las extremidades inferiores. Todas ellas son consecuencias clínicas de la aterosclerosis.

2.3. Presentaciones clínicas de la cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica puede manifestarse de varias formas clínicas (Plan integral de la Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Ministerio de Sanidad y Consumo):

a) Síndrome coronario agudo: La presentación clínica habitual es dolor torácico espontáneo o paro cardíaco por fibrilación ventricular. La evaluación clínica y electrocardiográfica permiten la clasificación en: infarto agudo de miocardio, angina inestable e infarto sin onda Q.

b) Enfermedad coronaria crónica: desde el punto de vista clínico, el paciente con enfermedad coronaria crónica puede encontrarse en una o varias de las siguientes situaciones: angina estable, disfunción ventricular isquémica y arritmia ventricular.

La angina estable: paciente con cardiopatía isquémica clínicamente sintomática que nunca ha sufrido un síndrome coronario agudo ni un procedimiento de revascularización.

La disfunción ventricular isquémica: se debe identificar y valorar las posibilidades de revascularización.

Las arritmias ventriculares y la muerte súbita: La muerte súbita por arritmias ventriculares es una de las causas más frecuente de muerte en pacientes con cardiopatía isquémica. Suele producirse, con mayor frecuencia durante los primeros minutos de un síndrome coronario agudo.

c) Revascularización y trasplante cardíaco: Los procedimientos de revascularización miocárdica mediante técnica percutánea (angioplastia) o quirúrgica son intervenciones ampliamente validadas en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y de uso universal. El trasplante cardíaco también se ha incorporado al tratamiento de algunos pacientes con cardiopatía isquémica, siempre en una fase terminal aguda o crónica.

2.4. Concepto de aterosclerosis preclínica

La aterosclerosis preclínica es la manifestación de la suma de todos los factores de riesgo cardiovascular (CV) presentes en un individuo determinado y su evaluación permite orientar la intensidad de la intervención, especialmente indicada en situaciones de prevención primaria de riesgo global intermedio, una categoría que incluye un amplio segmento de la población adulta del mundo occidental (Grundy et al.; 2000).

El avance en este ámbito, se ha plasmado en el Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force americano que ha desarrollado un modelo para identificar a los individuos susceptibles a la aterosclerosis y a sus complicaciones trombóticas y arritmógenas. Este tipo de individuos recibe la denominación de pacientes vulnerables (Naghavi et al. Part I; 2003, Naghavi et al; Part II; 2003).

Las pruebas de identificación de aterosclerosis preclínica recomendadas son la medida de la calcificación de las arterias coronarias mediante tomografía computerizada y el espesor de la capa íntima-media de la arteria carótida y la existencia de placas mediante ecografía. Las otras pruebas disponibles para la detección de la aterosclerosis subclínica, de la función anormal y estructura arterial están en fase de validación (Naghavi et al.; 2006).

El resultado de las pruebas que indican la severidad de la enfermedad arterial subclínica combinado con la valoración de los factores de riesgo CV se utiliza para estratificar el riesgo e identificar al paciente vulnerable. De esta forma se decide iniciar la terapia adecuada, evitar tratamientos intensivos o agresivos innecesarios y, en definitiva, prevenir la aparición de las ECV (Naghavi et al.; 2006).

En este momento, la aterosclerosis preclínica se considera un factor de riesgo emergente (Adult Treatment Panel III (ATP III); 2001; Kasper et al.; 2005).

2.5. Etiología de las enfermedades cardiovasculares

La patología subyacente de las ECV es la aterosclerosis, que se desarrolla silenciosamente a lo largo de los años y cuando se ha desarrollado suficientemente aparecen los síntomas. El término arteriosclerosis describe el engrosamiento y rigidez de las arterias. La aterosclerosis se caracteriza por la existencia de placas fibro-adiposas elevadas en la íntima arterial (ateromas), especialmente en la aorta, arterias coronarias y arterias cerebrales, que producen estenosis de la luz vascular. En la práctica ambos términos se utilizan de forma indistinta.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial resultante de la interacción entre los factores genéticos y los ambientales. La predisposición o susceptibilidad genética a la aterosclerosis puede influenciar la severidad de los cuadros clínicos, la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad (Kasper et al; 2005). Las variantes genéticas facilitarán la selección de un fármaco específico, o el diseño de una terapia individualizada, incluida la dieta, a partir de conocer el genotipo de los individuos (Ordovás; 2004, Ordovás; 2006). Los conocimientos sobre la distinta respuesta genética a la dieta se detallan en el apartado 2.7.

Fue Russel Ross, padre de la moderna biología vascular, quien enunció por primera vez que la ateromatosis era una manifestación del daño endotelial. Actualmente (Grundy et al.; 2000), en la patogenia de las ECV se identifican 3 etapas:

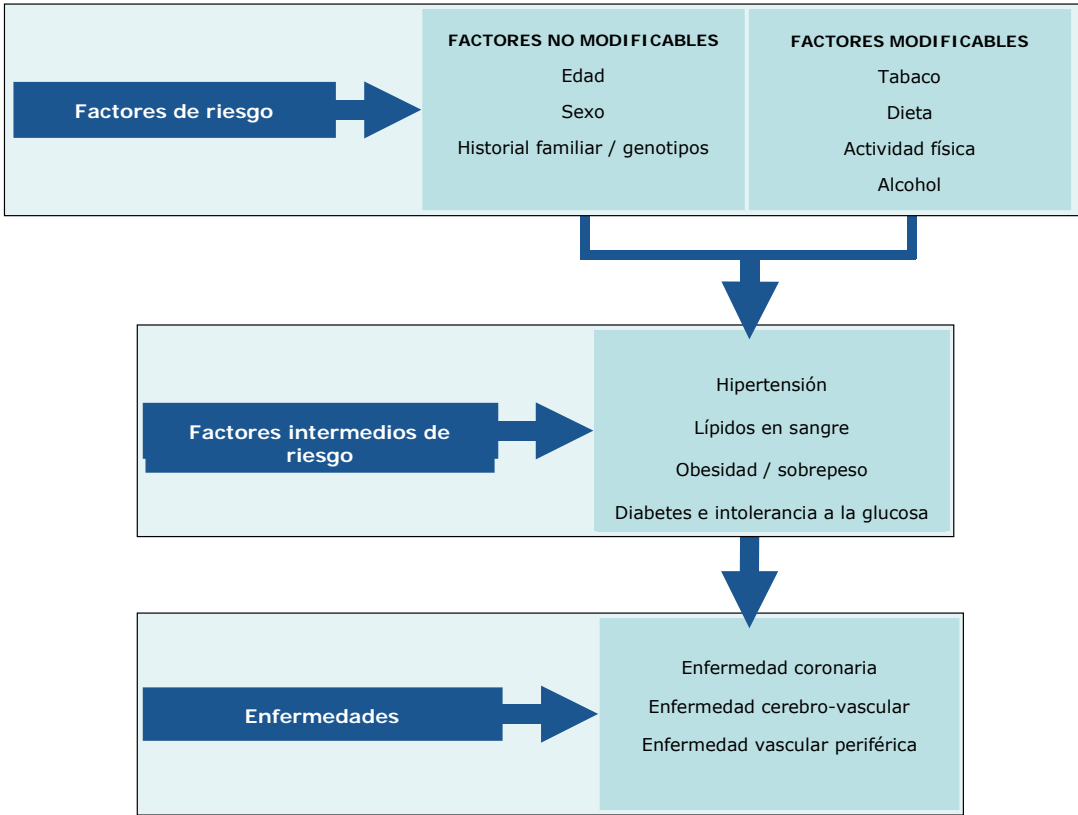
- a) Desarrollo de las placas estables de arteriosclerosis
- b) Transformación de placa estable en placa inestable o vulnerable
- c) Rotura de la placa conduciendo a un síndrome coronario agudo

La formación de la placa es un proceso lento. La elevación de las lipoproteínas aterogénicas es la fuerza inicial que construye la placa. Además, la concurrencia de otros factores de riesgo CV acelera el proceso aterosclerótico.

Un factor de riesgo CV es una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir de ECV en aquellos individuos que la presentan (Kannel et al.; 1961; Rodríguez-Artalejo et al.; 2001). El tabaquismo, la hipertensión, las concentraciones bajas de cHDL y la diabetes se correlacionan con riesgo CV. Desde un punto de vista práctico, estos factores de riesgo se pueden agrupar en dos categorías:

- a) los modificables mediante el estilo de vida o los fármacos y
- b) los que no se pueden modificar.

Figura 1: Factores de riesgo cardiovascular



Otra forma de distinguir los factores de riesgo es:

- a) factores que participan directamente en la patogenia de la arteriosclerosis y
- b) aquellos que son marcadores de riesgo sin estar directamente involucrados en la patogénesis de la arteriosclerosis.

2.6. Principales factores de riesgo cardiovascular

A continuación se detallan los principales factores de riesgo CV (Villar et al.; 2003):

Tabla 1: Factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo causal
Tabaquismo
Presión arterial elevada
Colesterol sérico total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevados
Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo
Diabetes mellitus
Edad avanzada
Factores de riesgo predisponentes
Obesidad*
Obesidad abdominal
Inactividad física*
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Características étnicas
Factores psicosociales

Factores de riesgo condicionantes

- Triglicéridos séricos elevados
 - Partículas LDL pequeñas y densas
 - Homocisteína sérica elevada
 - Lipoproteína (a) sérica elevada
 - Factores protrombóticos (fibrinógeno)
 - Marcadores de la inflamación (proteína C reactiva)
-

(*) Factores considerados mayores por la Asociación Americana del Corazón.

Otra forma de plantear la importancia de los factores de riesgo CV es su impacto sobre el objetivo principal de la prevención cardiovascular, las concentraciones de cLDL (Kasper et al.; 2005):

Tabla 2: Factores de riesgo cardiovascular en su impacto sobre el cLDL

Factores de riesgo cardiovascular que modifican los objetivos de cLDL

- Tabaquismo
 - Hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tratamiento antihipertensivo)
 - cHDL < 40 mg/dL (< 1 mmol/L)
 - Diabetes mellitus
 - Historia familiar de enfermedad coronaria prematura:
 - En familiares de género masculino de primer grado < 55 años
 - En familiares de género femenino de primer grado < 65 años
 - Edad ≥ 45 años en el hombre y ≥ 55 años en la mujer
-

Factores relacionados con el estilo de vida
Obesidad (≥ 30 Kg/m ²)
Inactividad física
Dieta aterogénica
Factores de riesgo emergentes
Lipoproteína (a) sérica elevada
Homocisteína sérica elevada
Factores protrombóticos
Factores proinflamatorios
Glucosa basal alterada (entre 111 y 125 mg/dl)
Aterosclerosis subclínica

2.7. Bases de las recomendaciones alimentarias en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares

En 1908, Anitschkow provocó arteriosclerosis en conejos que habían consumido colesterol y ácidos grasos saturados. En la segunda mitad del siglo XX, estudios controlados realizados en el hombre demuestran que el consumo de ácidos grasos saturados incrementa el colesterol sérico (McGill; 1979). Estos datos impulsaron la hipótesis de la dieta y el corazón (diet-heart hypothesis) que postula el papel primario de los ácidos grasos saturados y del colesterol de la dieta como causa en el proceso de arteriosclerosis y de las enfermedades coronarias en los humanos (Gordon et al.; 1988). Esta teoría está respaldada por los

datos de estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de ácidos grasos saturados y las tasas de enfermedades coronarias en diversos grupos de población (Keys; 1980, Verschuren et al.; 1995).

Distintos estudios prospectivos de cohortes muestran los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención de ECV y en la reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular (Tabla 3). Más recientemente, han surgido estudios centrados en población de la tercera edad. En el HALE Project se ha estudiado la mortalidad por ECV, enfermedad coronaria y cáncer durante 10 años en una cohorte de 1.507 hombres y 832 mujeres sanos de entre 70 y 90 años, para ver como se asocia la dieta y un estilo de vida saludable con la mortalidad específica por cada causa y la mortalidad total. Se ha visto que el seguimiento de la dieta de tipo mediterráneo y un estilo de vida saludable (ejercicio físico, moderado consumo de alcohol y no fumar) estaba asociado con más del 50% de la disminución de la tasa de mortalidad total y mortalidad específica (Knoops et al.; 2004).

En el EPIC-elderly prospective study, una cohorte de 74.607 hombres y mujeres mayores de 60 años sin ECV, ictus o cáncer, de 9 países europeos, fueron estudiados durante 89 meses y se demostró que por cada incremento en 2 puntos en una escala que valora el seguimiento de la dieta mediterránea había una disminución del 8% de todas las causas de mortalidad (Trichopoulou et al.; 2005).

Tabla 3: Estudios prospectivos de cohortes sobre los efectos de la dieta mediterránea

Estudio	Seguimiento	Efectos cardiovasculares y muerte
Nurses' Health Study (Hu et al.; 2002)	16 años	Elevado consumo de pescado disminuye el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en un 45%
Physicians' Health Study (Albert et al.; 2002)	17 años	Menor riesgo relativo de muerte súbita con altas concentraciones en sangre de omega 3
Cardiovascular Health Study (Lemaitre et al.; 2003)	7 años	Altas concentraciones de EPA, DHA, ALA* se asocian con menor riesgo de infarto fatal
HALE Project (Knoops et al.; 2004)	10 años	Disminución de un 50% en la tasa de la mortalidad total y mortalidad específica
EPIC-Elderly Prospective Cohort Study (Trichopoulou et al.; 2005)	89 meses	Aumento de 2 puntos en la escala disminuye en un 8% la mortalidad total

* EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; ALA: ácido linolénico

También en el Greecs Study (the GREECS) se ha visto que el seguimiento de una dieta tipo mediterráneo está asociada a una menor severidad y un mejor pronóstico de los síndromes coronarios agudos.

Se han incluido 2.172 pacientes, 1.649 hombres y 523 mujeres, de poblaciones rurales y urbanas de Grecia, que han sobrevivido a un síndrome coronario agudo. Después de 3 días de hospitalización y cuando las condiciones clínicas eran estables, se interrogó sobre los hábitos nutricionales y del estilo de vida. Una alta puntuación en una escala entre 0 y 55 indicaban un mayor seguimiento de la dieta mediterránea. En conclusión, unos antecedentes alimentarios estrechamente vinculados a los mediterráneos se asocian con una baja severidad de la enfermedad coronaria aguda (Panagiotakos et al.; 2006).

En España, un estudio caso-control demostró que un mayor seguimiento de una alimentación de tipo mediterráneo se asocia con un menor riesgo de infarto de miocardio no fatal (Martínez-González, 2002).

Otro tipo de evidencias surge de los estudios de tipo observacional realizados en sujetos procedentes de países con bajas tasas de enfermedad coronaria y que al emigrar dicha población adquiere progresivamente las altas tasas de sufrir ECV de los países de adopción (Kato et al.; 1973).

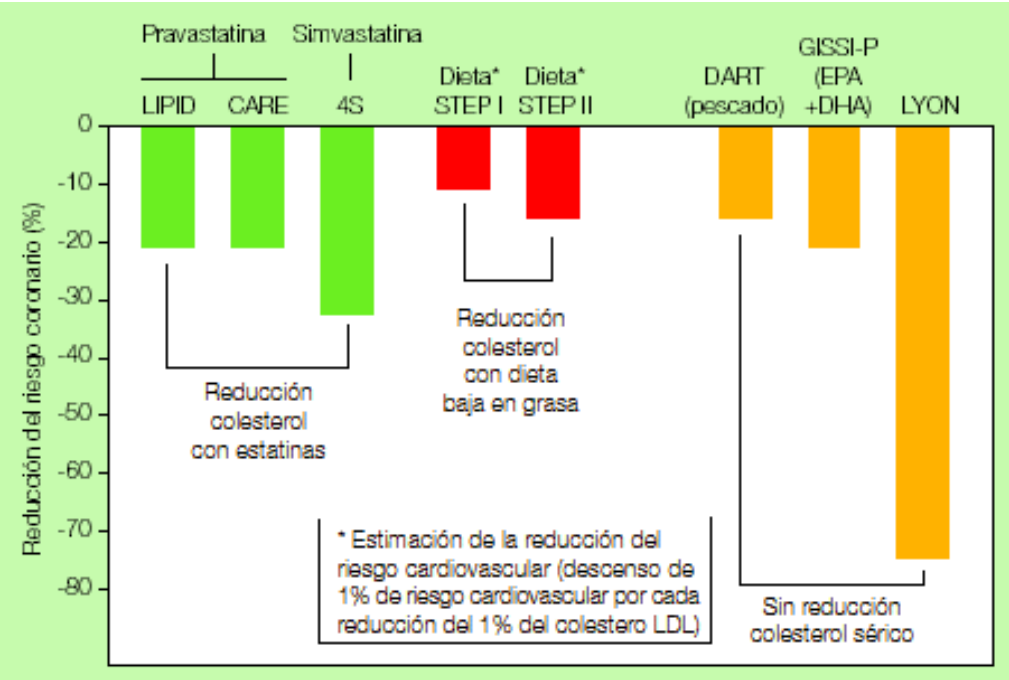
Por otra parte, en estudios clínicos de intervención, aleatorizados, con dieta tipo mediterráneo, en pacientes de alto riesgo, que ya están en prevención secundaria de las ECV se ha demostrado que existe una disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular. Estos beneficios son independientemente de la disminución del colesterol total y de cLDL (Tabla 4 y Figura 2).

Tabla 4: Estudios de intervención sobre los efectos de la dieta de tipo mediterráneo

Estudio	Dieta intervención	Resultados cardiovasculares y muerte
DART (Burr et al; 1989)	Pescado 2 veces semana con 500-800 mg/día de omega 3	29% de reducción en mortalidad por todas las causas, 27% en infarto fatal
Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril et al.; 1999)	Suplementos EPA* o de omega 3	Descenso del 68% en muerte cardíaca e infarto no fatal
GISSI-Prevenzione Trial (1999)	Suplemento de 1 g/día de omega 3	Disminución del 20% de la mortalidad total, del 30% en la mortalidad cardiovascular y del 46% en la muerte súbita

EPA: ácido eicosapentaenoico

Figura 2: Reducción del colesterol circulante y del riesgo coronario en diversos estudios por efecto de la dieta y de los fármacos hipolipemiantes (estatinas).



LIPID (1998), CARE [Sacks et al.; 1996], 4S (Pedersen et al.; 1994), Step I y Step II (Yu-Poth et al.; 1999), DART (Burr et al.; 1989), GISSI-P (1999), LYON (de Lorgeril et al.; 1999)

Recientemente, se han aportado datos en prevención primaria de las ECV, ámbito en el que se disponen de pocos datos. Para ello se está realizando, en nuestro país, un estudio de intervención dietética

(estudio PREDIMED), para evaluar los efectos de la dieta de tipo mediterráneo en la prevención primaria cardiovascular en pacientes de alto riesgo, en los que, además de ofrecerles educación nutricional, al grupo de intervención se les añade: aceite de oliva a un subgrupo y frutos secos a otro, y se compara con un grupo control al que se le recomienda una dieta baja en grasas. A los tres meses, se han evaluado los cambios sobre marcadores de riesgo CV, como: peso, glucemia, y lípidos; y sobre los marcadores de inflamación, encontrando unos resultados que fueron favorables a la dieta mediterránea, con disminución de la presión sistólica y las concentraciones de glucosa, y aumento del cHDL en el grupo al que se le añadió aceite de oliva, en el que también se redujo la proteína C reactiva en comparación con el grupo con la dieta baja en grasas (Estruch et al., 2006). Se está a la expectativa de los resultados sobre los episodios cardiovasculares.

También en prevención primaria, se han publicado los datos del estudio de intervención del Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (Howard et al.; 2006). Un total de 48.835 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años participaron en el *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial*, en el que al grupo de intervención se hacía una intervención dietética para lograr una disminución del consumo de grasas saturadas, aumento del consumo de frutas, verduras y cereales, en comparación con el grupo control. Tras 8 años de seguimiento no se logró una reducción significativa del

riesgo de ECV total, enfermedad coronaria o ictus, y sólo se consiguió una modesta reducción de los factores de riesgo de ECV (Howard et al.; 2006).

Con la idea de integrar todos los efectos de los alimentos sobre la reducción del riesgo CV, se ha presentado la "polimeal" o polidieta como una alternativa dietética a la disminución que se puede conseguir con intervenciones farmacológicas, a un menor coste y sin el riesgo de los posibles efectos secundarios farmacológicos. Con los ingredientes de la polidieta (que incluye consumo moderado de vino, pescado, cacao, frutas, vegetales, ajo y almendras) se calcula una potencial reducción sobre el 76% de los episodios cardiovasculares, y para los hombres se considera un aumento de su esperanza de vida en 6,6 años y un aumento de expectativa de vida libre de enfermedades cardiovasculares en 9 años, y para las mujeres de 4,8 y 8,1 años, respectivamente (Franco et al.; 2004) (Tabla 5).

Tabla 5: Efecto de los ingredientes de la polidieta en la reducción del riesgo cardiovascular

Ingredientes	% reducción riesgo cardiovascular (95% CI)
Vino (150 ml/día)	32 (23 a 41)
Pescado (114 g, 4 veces/semana)	14 (8 a 19)
Chocolate negro (100 g/día)	21 (14 a 27)
Fruta y verduras (400 g/día)	21 (14 a 27)
Ajo (2,7 g/día)	25 (21 a 27)
Almendras (68 g/día)	12,5 (10,5 a 13,7)
Efectos combinados	76 (63 a 84)

Fuente: Franco et al.; 2004

Así, a pesar de que el paradigma de la prevención cardiovascular es la reducción del colesterol, los resultados de los estudios de intervención en pacientes en prevención secundaria cardiovascular (Burr et al.; 1988, GISSI-P; 1999, de Lorigeril et al.; 1999) sugieren que se puede obtener una prevención eficaz a pesar de no producirse cambios importantes en las concentraciones de colesterol del plasma.

Tabla 6: Reducción de cLDL (%) conseguido por distintas intervenciones en la prevención secundaria de las ECV

- Dieta baja en grasa:
 - Dieta *NCEP Step I*: -12%
 - Dieta *NCEP Step II*: -16%
- Dieta sin reducción de colesterol:
 - Estudio *DART* (Pescado): 0%
 - Estudio *GISSI- Prevenzione* (Ω -3 poliinsaturados): 0%
 - Dieta *estudio Lyon*: 0%

Por ello, se sospecha que los efectos de la dieta sobre las ECV van más allá de su influencia sobre el nivel de colesterol plasmático y de cLDL

Se considera que la dieta cardiosaludable puede reducir las ECV a través de mecanismos que involucran a los lípidos, pero que además contemplan diversos factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, homocisteína, efectos antiinflamatorios, antitrombóticos, antiarrítmicos, antioxidantes, etc. (Hu et al.; 2002, Basu et al.; 2006,

Bhargava; 2006, Castro et al.; 2005, Kris-Etherton et al.; 2002, Liu et al.; 1999).

Con esta perspectiva, se han diseñado dietas que integran los diversos alimentos e ingredientes que tienen efectos hipocolesterolemiantes, con el concepto de portfolio de factores dietéticos para reducir el colesterol y los marcadores de inflamación (Jenkins et al.; 2000, Jenkins et al.; 2006) (se detallan en el apartado 2.15). Todavía queda por demostrar si este tipo de dieta reduce la aparición de episodios cardiovasculares.

Además, se avanza en los efectos de la dieta sobre la evolución de la aterosclerosis, por ejemplo, en relación con la función del endotelio arterial. Se ha observado una mejoría en la disfunción endotelial comparando una dieta de control alta en grasa con una dieta tipo mediterráneo y con una dieta baja en grasa durante 28 días, lográndose un incremento de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio de un 36% con la dieta mediterránea y sólo de un 12% con la dieta baja en grasas en relación con la dieta control (Fuentes et al.; 2001).

En realidad se habla de dietas, en plural, puesto que es la combinación de los diversos grupos de alimentos y nutrientes cardiosaludables los que configuran patrones dietéticos con beneficios potenciales en la reducción de las ECV (Hu et al.; 2002, Serra-Majén et al.; 2006).

Finalmente, se ha demostrado que los individuos pueden responder de forma distinta a la dieta, fundamentalmente en el ámbito de las ECV y se debería a variantes de los genes involucrados en el metabolismo o en la patogenia de la aterosclerosis (Ordovás; 2006, Visvikis-Siest et al.; 2006).

2.7.1. Nutrición y genética

El estudio del valor de los genes en la predicción de los episodios cardiovasculares está en aumento progresivo, aunque no se dispone de datos concluyentes (Ordovás; 2006, Visvikis-Siest et al.; 2006).

Con el conocimiento del genoma humano probablemente se puedan llegar a descifrar los mecanismos moleculares que determinan la respuesta interindividual y generar, así, una serie de marcadores de respuesta que permitan conocer con antelación a la intervención dietética, el éxito de ésta. Los factores genéticos pueden influir en las medidas o en los marcadores que se evalúan (denominadas fenotipo).

Así, en los últimos años, el estudio de la nutrición humana está asistiendo a la revolución genómica, a la transición de la nutrición clásica a la nutrición molecular y la aparición de una nueva disciplina conocida como la genómica nutricional (Ordovás; 2004, Ordovás;

2006). Y, como todo gran cambio, se acompaña de avances pero también de confusión.

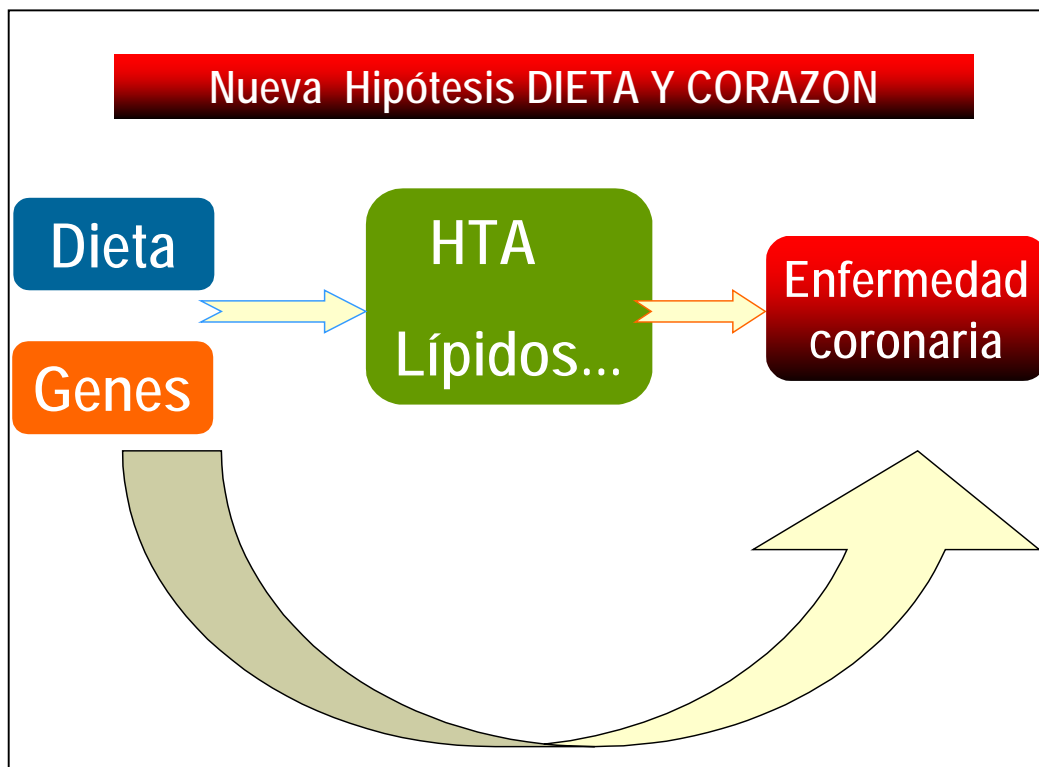
La genómica nutricional trata de elaborar recomendaciones específicas sobre la mejor composición de la dieta para conseguir el mayor beneficio en cada individuo en función de su dotación genética y, de esta forma, aproximarse a una alimentación personalizada (Paoloni et al.; 2003, Mutch et al.; 2005).

Contempla dos vertientes: la nutrigenética y la nutrigenómica (Ordovás et al.; 2004). La nutrigenética estudia la respuesta de los individuos a la dieta en función de sus diferencias en el genoma. Los polimorfismos genéticos son variantes de una secuencia que se presenta con una frecuencia superior al 1% en la población. Los polimorfismos funcionales son relativamente comunes e intervienen en regiones de los genes que regulan o codifican. En consecuencia, la variabilidad biológica inducirá efectos neutros o beneficiosos o perjudiciales.

La nutrigenética incluye la identificación y caracterización de variantes genéticas relacionadas con una respuesta diferente a los componentes de la dieta y su expresión fenotípica sobre marcadores o variables biológicas, útiles desde el punto vista clínico como, por ejemplo, los efectos sobre las concentraciones plasmáticas de cLDL.

La nutrigenómica estudia los efectos de los nutrientes sobre el genoma, el proteoma y el metaboloma, definiendo así nuevas dianas terapéuticas (Figura 3).

Figura 3: Nueva hipótesis nutrición y genética en las enfermedades cardiovasculares



2.7.1.1. Relación entre factores genéticos, dieta y enfermedad cardiovascular

En definitiva, se intenta responder a la cuestión de si las variaciones en el genoma pueden modificar la respuesta de los individuos a la dieta e influir en el riesgo de enfermedad.

Para ello, se precisa de los conocimientos generados con la nutrigenética, que como ya se ha comentado anteriormente, es la ciencia que estudia la distinta respuesta de los individuos a la dieta, en función de sus variaciones específicas en el genoma.

Parte de estos estudios centrados en las ECV, se focalizan en el manejo de las hipercolesterolemias por ser un factor causal y en el control de cLDL por ser el objetivo terapéutico principal. En cuanto se alcanza este objetivo, se pretende aumentar el cHDL por su efecto protector cardiovascular.

Las recomendaciones alimentarias cardiovasculares se centran en un bajo consumo en ácidos grasos saturados, colesterol y en ácidos grasos de tipo *trans*.

Un aspecto muy estudiado de las variaciones inter-individuales en las concentraciones plasmáticas de cLDL es en respuesta a una reducción del consumo de la cantidad de grasa saturada. La variación esperada

es una disminución de los niveles de cLDL, pero la observada puede oscilar desde incrementos (+10%) hasta descensos (-50%) (Ordovás; 2006). Estas variaciones se han vinculado al gen de la apo E. Dicha apo E es polimórfica en la población general, con tres alelos comunes, E2, E3 y E4 y la isoforma más frecuente es la apo E3. Asimismo, las variantes de la apo E (E2, E3 y E4) tienen una fuerte relación con los niveles de colesterol del plasma, apo E2 niveles bajos de colesterol y apo E4 concentraciones altas. No obstante, el impacto que tienen sobre las ECV es pequeño, pues sólo explican entre un 5 y un 8% del riesgo CV.

Por su parte, las concentraciones plasmáticas de cHDL se han relacionado con polimorfismos de la región promotora del gen de la apo A1 (APO A1-75G→A). La expresión de este gen está modulada por el consumo de ácidos grasos poliinsaturados. Así, las mujeres portadoras del alelo variante (A) presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas de cHDL cuando incrementan el consumo de ácidos grasos poliinsaturados. En cambio, las portadoras de la forma más común del alelo (G) muestran una respuesta contraria, disminuyen las concentraciones de cHDL y, por ello, en estos casos, se debería recomendar reducir el consumo de ácidos grasos poliinsaturados (Ordovás et al.; 2002). Además, esta variabilidad no se ha confirmado en los hombres, en los cuales, sin embargo, el efecto beneficioso del alelo A sobre el cHDL se neutraliza cuando son fumadores (Sigurdsson et al.; 1992).

Las concentraciones de cHDL están relacionadas también con las variantes del gen de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Sus genotipos y los del enzima alcohol-deshidrogenasa modifican la respuesta entre el consumo de alcohol y las concentraciones de cHDL en plasma (Boekholdt et al.; 2003). Igualmente las variantes del gen de la lipasa hepática pueden afectar las concentraciones de cHDL (Ordovás et al.; 2002).

Mientras que los portadores de la forma más común entre los sujetos de raza caucasiana (el genotipo CC) ven incrementadas las concentraciones de cHDL cuando aumentan el consumo de grasa total (superior o igual al 30% de la energía), de grasa saturada y de grasa monoinsaturada, los individuos no portadores responden disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. Un aspecto de interés es que ambas formas se presentan con diferente frecuencia según los grupos étnicos, de tal forma que la respuesta al consumo de grasa y su relación con las concentraciones de cHDL podría variar entre etnias (Ordovás et al.; 2002).

Otro gen involucrado en la respuesta de los lípidos al consumo de ácidos grasos poliinsaturados es el del receptor nuclear del activador del proliferador de los peroxisomas (PPAR). El gen del PPAR-alfa presenta un polimorfismo (PPAR-alfa Leu162Val), cuya variante (V162) se asocia con concentraciones plasmáticas más elevadas de colesterol total, de cLDL y de apo B respecto a los portadores de la forma más

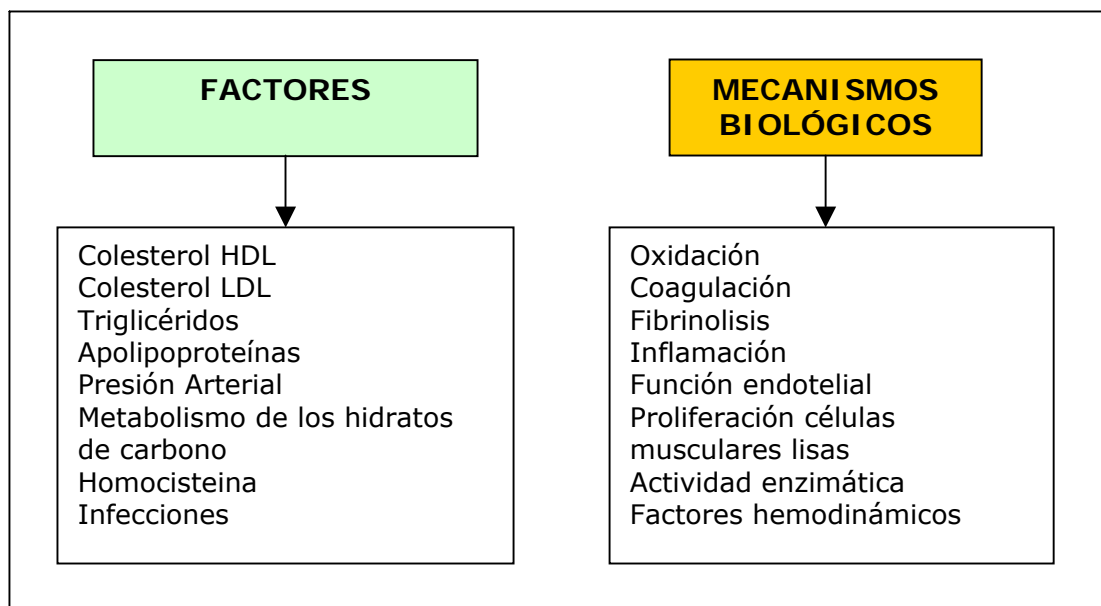
común (L162). Esta diferencia se mantiene después de corregir por otros factores como la edad, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco, de diuréticos y de betabloqueantes. El efecto es más pronunciado entre los hombres que en las mujeres. También el gen del PPAR-alfa es sensible a los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados; un consumo elevado induce una disminución importante de los triglicéridos en los portadores de la forma (V162), mientras que el efecto es poco significativo en los portadores del alelo (L162) (Tai et al.; 2002).

A la vista de los datos se podría decir que tanto la cantidad como el tipo de grasa interactúan con polimorfismos de genes reguladores del metabolismo lipídico (apo A1, PPAR-alfa y lipasa hepática) y que estas interacciones afectan las concentraciones de cHDL y de triglicéridos.

Se dispone de menos datos sobre la identificación de las variaciones más comunes en los genes involucrados en la absorción intestinal de los lípidos y la respuesta a la dieta como son las apo, apo E (Ordovás et al.; 2004, Kesaniemi et al.; 1987, Corella et al.; 2002), la apo A-IV (Ostos et al.; 2002) y de la proteína que se une a los ácidos grasos tipo 2 (FABP2) a nivel intestinal (Agren; 2001).

Este es un amplio campo de trabajo. Se adjunta una lista de factores y mecanismos involucrados en la aterogénesis susceptibles de regulación genética.

Figura 4: Factores y mecanismos biológicos de la aterogénesis, susceptibles de regulación genética



Es evidente que la dieta puede modificar la expresión de ciertos genes y que ello, a su vez puede influir en el desarrollo de las enfermedades en función de la edad, el sexo o el origen étnico (Ordovás; 2004, Ordovás; 2006). Todavía queda por demostrar si la interacción entre alimentación y genes tiene efectos substanciales sobre la evolución de la enfermedad. De momento, probablemente, sólo se podrá demostrar un efecto sobre los factores de riesgo CV.

Aunque se han realizado múltiples estudios que han aportado datos preliminares, todavía no se dispone del suficiente nivel de evidencia científica para que sus resultados tengan una aplicación inmediata en la práctica clínica.

En este momento, se avanza paulatinamente en el conocimiento de los efectos de los nutrientes y los alimentos sobre los mecanismos moleculares y metabólicos que influyen en la arteriosclerosis siendo un camino abierto con grandes perspectivas.

2.8. Recomendaciones del estilo de vida en las enfermedades cardiovasculares

En el momento actual, los consejos sobre estilo de vida contemplan dos aspectos además de las recomendaciones alimentarias: el abandono del hábito de fumar y el aumento de la actividad física.

Por una parte, en Julio de 2006, la American Heart Association (AHA) de Estados Unidos, ha intentado unificar las recomendaciones alimentarias y del estilo de vida, promovidas por diversas sociedades científicas, que tenían por objetivo reducir el riesgo CV (Lichtenstein et al., 2006).

Estas recomendaciones de AHA 2006 dirigidas a la población, incluidos los niños de más de 2 años, incorporan variaciones en relación con las publicadas en el 2000 (Krauss et al.; 2000):

1. Reconocen que la dieta forma parte del estilo de vida saludable
2. Incorporan las evidencias científicas publicadas después del 2000
3. Describen las recomendaciones de una forma más sencilla e inteligible
4. Incluyen la influencia de algunos factores ambientales sobre el riesgo CV (tamaño de las porciones de alimentos, dificultades poder caminar por la ciudad, etc...)
5. Describen una guía práctica de cómo implementar los cambios en la dieta y del estilo de vida
6. Enfatizan sobre el seguimiento de las recomendaciones tanto cuando se come en casa como si se realiza fuera de ella
7. Reconocen el papel de los profesionales de la salud, de los restaurantes, de la industria alimentaria, de las escuelas y de las políticas locales para facilitar la adopción de las recomendaciones.

Los objetivos de las recomendaciones AHA 2006 son:

1. Consumir una dieta saludable
2. Conseguir el peso corporal adecuado

3. Alcanzar las concentraciones plasmáticas recomendadas de cLDL, cHDL y de triglicéridos
4. Presentar una presión arterial adecuada
5. Presentar una concentración plasmática de glucosa adecuada
6. Realizar actividad física
7. Evitar el uso y la exposición a los productos del tabaco

Para alcanzar estos objetivos AHA 2006 se proponen las siguientes recomendaciones:

- Realizar un aporte de energía equilibrado con la actividad física para alcanzar o mantener un peso corporal adecuado
- Consumir una dieta rica en frutas, verduras y hortalizas (5 ó más raciones al día)
- Elegir cereales integrales y productos ricos en fibra (6 ó más raciones al día)
- Consumir pescado, especialmente de tipo azul, como mínimo 2 veces por semana
- Limitar el consumo de ácidos grasos saturados a <7% de la energía, los ácidos grasos de tipo *trans* a <1% de la energía y de colesterol a <300 mg/d, mediante la elección de:
 - carnes magras y productos vegetales
 - productos descremados, 1% de grasa o semidescremados
 - productos sin grasa parcialmente hidrogenada
- Reducir el consumo de bebidas y productos que contienen azúcares adicionados

- Elegir y preparar alimentos sin sal o con poca cantidad de la misma
- Si se consume alcohol que sea con moderación
- Cuando se comen alimentos preparados fuera de casa, estos deben haberse elaborado según las recomendaciones de la AHA 2006.

Estas recomendaciones AHA 2006 son compatibles con las Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (Appel et al.; 1997; Appel et al.; 2005; Sacks et al.; 2001) y con los cambios terapéuticos del estilo de vida (Therapeutic Lifestyle Changes) dictados por el panel de expertos americanos sobre la detección, evaluación y tratamiento de las concentraciones elevadas de colesterol (Adult Treatment Panel III (ATP III); 2001). De todas formas, cabe destacar que las recomendaciones del ATP III incluyen 2 opciones terapéuticas: los esteroides o estanoles (2 g al día) y fibra soluble o viscosa (5 a 10 g al día). La inclusión de este tipo de fibra, en especial el β -glucano y la pectina, se basa en su efecto hipocolesterolemizante (Brown et al.; 1999).

De otra parte, las recientes recomendaciones europeas y su adaptación española se detallan en el apartado siguiente.

Además de la dieta, otros factores influyen sobre el riesgo CV. El análisis del Nurses' Health Study estimó que el 82% de los eventos

cardiovasculares podrían evitarse mediante dieta moderada y modificaciones del estilo de vida. Entre los no fumadores, un 74% de los episodios coronarios disminuyeron con una dieta saludable, mantenimiento de un peso adecuado, realizando actividad física durante al menos ½ hora al día y bebiendo unos 5 g de alcohol diarios (Stampfer; 2000). En el Lifestyle Heart Study, la combinación de una dieta extremadamente baja en grasa, ejercicio, reducción del estrés y yoga redujeron la progresión de la aterosclerosis. No obstante, la dieta baja en grasa, extremadamente rígida dificulta su seguimiento.

El estudio de Oslo (De Baker et al.; 2003) demostró que, entre los hombres con altos niveles plasmáticos de colesterol, dejar de fumar e incrementar el cociente ácidos poliinsaturados y saturados de la dieta reduce la incidencia de enfermedad coronaria en un 47%. Todos los fumadores deben recibir consejo para abandonar cualquier forma de tabaquismo. Para facilitarlo, se ha enunciado la estrategia de "las 5 A":

Averiguar de forma sistemática qué pacientes son fumadores

Averiguar el grado de adicción del paciente y su disposición para dejar de fumar

Aconsejar con firmeza a todos los fumadores dejar de fumar

Ayudar a establecer una estrategia para dejar de fumar, incluyendo el consejo conductual, la terapia de sustitución con nicotina o el tratamiento farmacológico.

Acordar un calendario de visitas de control y seguimiento.

En cuanto a la actividad física, se debe fomentar e incrementar en todos los grupos de edad, pacientes e individuos de alto riesgo, hasta alcanzar los niveles compatibles con el menor riesgo CV de forma segura. Aunque las pautas en personas sanas recomiendan practicar actividad física al 60-75% de la frecuencia cardíaca máxima, al menos durante 30-45 minutos al día y unas 4-5 veces por semana, prácticas más moderadas se asocian con beneficios para la salud. Para los pacientes con ECV, el consejo deber estar basado en un juicio exhaustivo, que incluya una prueba de esfuerzo.

2.9. Recomendaciones alimentarias para el tratamiento y la prevención cardiovascular en España 2006

A continuación se describen las actuales recomendaciones que unifican las descritas por diversas sociedades científicas europeas y que también se han adaptado a las particularidades de nuestro entorno (De Backer et al.; 2003, De Backer et al.; 2005, European Heart Network's 2002, Plan Integral de la cardiopatía isquémica 2004-2007):

1. La dieta será variada, equilibrada y con una ingesta calórica adecuada para mantener el peso ideal. Se impulsará el consumo de productos vegetales frescos (legumbres, cereales integrales, frutas, verduras y hortalizas), pescado, aceite de oliva y frutos secos.
2. La cantidad recomendada de fruta, verdura y hortalizas tiene que superar los 400 g diarios. Los hidratos de carbono complejos aportarán más del 55% de la energía consumida diariamente.
3. La limitación de la ingesta de sal es un elemento primordial en el control de la presión arterial. La cantidad de sal será inferior a los 6 g diarios. Así, a parte de aconsejar una moderación al añadir sal para condimentar los alimentos preparados en casa, es imprescindible recomendar una dieta basada fundamentalmente en alimentos frescos y con bajo contenido en

sodio. Las frutas y verduras son las fuentes principales de potasio y a la vez, la mayoría contienen calcio, por lo que tienen un efecto beneficioso en las cifras de la presión arterial.

4. El consumo de bebidas alcohólicas ha de ser considerado individualmente en cada paciente, valorando las ventajas y los inconvenientes que pueda aportar. En ningún caso el médico promoverá las bebidas alcohólicas como instrumento para la prevención cardiovascular.
5. La ingesta de productos vegetales puede tener un efecto positivo en la prevención cardiovascular, a través de la ingesta de fibra, de ácido fólico y diversas sustancias antioxidantes. La cantidad recomendada de fibra será superior a los 25 g diarios, con un predominio del tipo soluble. El efecto hipocolesterolemizante de los esteroles de las plantas o de sus derivados saturados, los estanoles, está bien documentado. Dosis de 2 g de ésteres de esteroles o estanol al día producen una disminución de un 10 – 15% de cLDL. La cantidad recomendada de ácido fólico orientada a la prevención cardiovascular es de 400 µg/día. Las principales fuentes de ácido fólico son las verduras y las hortalizas. También las legumbres, frutos secos, frutas y el hígado contienen cantidades apreciables de ácido fólico.
6. En la prevención cardiovascular es más relevante el tipo de grasas consumidas que la cantidad total, en el que el límite superior podría situarse entre el 30 y el 35% de la energía total,

siempre que exista un predominio de los ácidos grasos monoinsaturados. La ingesta de colesterol será inferior a 300 mg al día.

7. La ingesta de grasa saturada será menor al 7% de la energía total.
 8. La eliminación o reducción de las grasas del tipo *trans* a menos del 2% de la energía aportada.
 9. La promoción del consumo de grasas monoinsaturadas, aportadas fundamentalmente por el aceite de oliva. Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha apoyado, por primera vez, los efectos de las grasas monoinsaturadas del aceite de oliva: la ingesta de 23 g diarios puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria. Para conseguir este beneficio, el aceite de oliva ha de reemplazar una cantidad similar de grasa saturada y no incrementar el total de energía consumida diariamente. (FDA news, 2004 www.cfsan.fda.gov)
 10. El incremento de la ingesta de ácidos grasos esenciales, en particular el omega-3, presentes en el pescado. El aporte de ácidos grasos omega-3 aconsejado es de 2 g de ácido α -linolénico y 200 mg diarios de los ácidos eicosapentaenóico (EPA) y docosahexaenóico (DHA).
- Los pacientes que presentan hipertrigliceridemia tienen que evitar el consumo de alcohol y de azúcares sencillos.

- En los casos de hipertrigliceridemia severa ($>11,3$ mmol/L, >1000 mg/dL) la restricción total de grasas es un punto clave.

En la Adaptación Española de la guía europea de prevención cardiovascular no se incluyen los ácidos grasos de tipo *trans* (De Backer et al.; 2005, Brotons et al.; 2005), pero se han de considerar perjudiciales e intentar identificar los alimentos que los presenten y disminuir su consumo (Lichtenstein et al.; 2006).

2.10. Definición de fibra dietética

La dificultad de los métodos para determinar el contenido en fibra de los alimentos, semillas u otros productos es uno de los determinantes de las diversas definiciones existentes. La mayoría de métodos no determinan todos los posibles componentes del tipo fibra que pueden conferir beneficios para la salud.

En la actualidad resulta difícil seleccionar la definición exacta de la fibra entre las existentes:.

a) Definición desde el punto de vista químico: la fibra es la suma de lignina y polisacáridos no almidónicos de las plantas (Cummings; 1981).

b) Definición clásica: la fibra es la fracción de la pared celular de las plantas resistente a la hidrólisis por los enzimas digestivos humanos (Trowell; 1972).

c) Definición desde una perspectiva nutricional: la fibra es el conjunto de diversos carbohidratos y la lignina resistentes, al menos en parte, a la hidrólisis de los enzimas digestivos humanos, pero que pueden ser fermentados por la microflora colónica y excretados por las heces (Lee et al.; 1994).

d) Definición actual de fibra dietética o alimentaria: La fibra es el conjunto de carbohidratos no digeribles y lignina que son intrínsecos e intactos de las plantas. La fibra funcional consiste en los carbohidratos no digeribles aislados que tienen un efecto fisiológico beneficioso en humanos. La fibra total es la suma de la fibra dietética y la fibra funcional (Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohidratos, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, D.C: National Academy Press; 2002).

e) Definición según su comportamiento físico en el agua: Fibra insoluble y fibra soluble (Stephen et al.; 1980). En general se acepta que la fibra soluble es viscosa y fermentable. En cambio, la fibra insoluble no es viscosa y escasamente fermentable (ATP III; 2001).

f) Concepto de fibra terapéutica: Este concepto surge tras la necesidad de diferenciar el consumo de fibra a través de la alimentación y su ingesta en forma de preparados farmacéuticos. Así se puede definir como fibra terapéutica, aquella que está diseñada para ser eficaz en una serie de indicaciones médicas. Los preparados que contienen estas

fibras están diseñados siguiendo los estándares de rigor y calidad de cualquier otra especialidad farmacéutica. Es decir, se conoce con exactitud su composición, tanto en lo que se refiere al principio activo como a los excipientes. Han sido sometidos a los diversos estudios galénicos, toxicológicos y clínicos, de acuerdo con los requerimientos de la legislación vigente y gozan de la autorización como especialidad farmacéutica por parte de las autoridades sanitarias, para ser utilizados en indicaciones terapéuticas definidas y con las dosis adecuadas, sustentadas por la investigación clínica. Es decir, para cada patología se puede indicar el tipo de fibra más apropiado para su tratamiento. A modo de ejemplo, en las patologías por trastorno por hiperpresión (diverticulosis...) el tipo de fibras más indicadas son las insolubles. En cambio, para los tratamientos de trastornos metabólicos como diabetes, hipercolesterolemia, etc. estará más indicado un tipo de fibra soluble, puesto que el comportamiento o mecanismo de acción es diferente entre ambos.

2.11. Clasificación de la fibra

La clasificación de la fibra está en pleno debate. En este apartado se pueden incluir:

- los polisacáridos no almidón resistente
- la inulina
- los fructooligosacáridos o fructanos (FOS)
- el almidón resistente

- la lignina

Aunque la lignina no es un polisacárido, sí se debería seguir considerando como fibra (Roberfroid; 1993).

Los polisacáridos no almidón: Estos polisacáridos están constituidos por cientos de unidades de monosacáridos. Aunque varían en función del número y el tipo de monosacáridos, del orden de las cadenas de polímeros, del tipo de enlaces, etc.

La inulina: Es un fructano, con un grado de polimerización de 2 a 60 (Englyst et al.; 1995).

Los FOS: Se diferencian de la inulina, sólo por el grado de polimerización, de 2 a 20.

La estricta definición de oligosacárido incluye una cadena con un grado de polimerización de 3 a 8 ó de 3 a 10 (Englyst et al.; 1995).

El almidón resistente: Es la suma de almidón y de los productos procedentes de la degradación del almidón que no son digeridos en el intestino de los individuos sanos (Englyst et al.;1990) y sufren la fermentación en el colon. Sin embargo, una pequeña proporción escapa a la degradación y es eliminada por las heces (Cummings et al.;1996).

La lignina: Comprende un grupo de compuestos fenólicos de diversos pesos moleculares.

Desde el punto de vista de la capacidad de fermentación en el colon, se puede admitir que las pectinas, las gomas, la inulina, los FOS y algunos almidones resistentes, serían fibras con un alto grado de fermentación. Por el contrario, las hemicelulosas, celulosas, lignina serían fibras escasamente fermentables (Titgemeyer et al.;1991).

Por otra parte, la fibra se ha clasificado según su grado de solubilidad en el agua y se puede dividir en: solubles e insolubles (Stephen et al.; 1980). En general se acepta que la fibra soluble es viscosa y fermentable. En cambio, la fibra insoluble no es viscosa y es escasamente fermentable. Esta nomenclatura no puede ser aplicada de forma general, y a modo de ejemplo se citarán los FOS por ser solubles y fermentables pero con una viscosidad baja.

La FAO/OMS ha propuesto una nueva clasificación de la fibra que se basa en el grado de polimerización de la misma (Joint FAO/WHO Expert consultation; 1998). Así, se incluye a los monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, almidones y polisacáridos no almidón (Schneecman; 1999)

De momento, en la práctica clínica la clasificación más utilizada es la de fibra soluble e insoluble. La fibra soluble, como los beta-glucanos presentes en la avena, la cebada y algunas levaduras, como las gomas, mucílagos y pectinas, contenidas en legumbres, verduras y frutas. Una variedad particular de fibra soluble es la que está presente en las cáscaras de las semillas de la planta *Plantago ovata*, que tiene varios sinónimos, plantago ovata husk, ispaghula, psyllium, entre los más utilizados, en dependencia de la fuente bibliográfica. El psyllium es la denominación americana más utilizada. En este trabajo se utilizará la denominación de cáscaras de plantago ovata (c-Po), con el fin de unificar nomenclaturas.

La fibra insoluble, como la celulosa, lignina y algunas hemicelulosas, son abundantes en los cereales integrales (el salvado de trigo es particularmente rico en fibra insoluble) (Mesequer et al.; 1997).

Además, varios alimentos contienen fibra con un predominio de tipo soluble que se detallan en el apartado siguiente.

2.12. Fuentes alimentarias de fibra soluble

Con el consumo de cereales, frutas, verduras, judías secas, guisantes y legumbres se puede aumentar el consumo de fibra soluble.

Tabla 7: Contenido de fibra en frutas y verduras

FIBRA		
Contenido ELEVADO	Espinacas, col, coliflor, brócoli, judías verdes, berenjena, zanahoria, pimiento, alcachofa, kiwi, ciruela, pera, manzana, fresas, plátano, albaricoques, melocotón, plátano,	3-2 g
Contenido MEDIO	Lechuga, tomate, pepino, cebolla, espárragos, calabacín, cerezas, naranja, uvas, melón, mandarina, apio	1.9-0.5 g
Contenido ESCASO	Sandía, pomelo	< 0.5 g

Valores por 100 g de alimento.
Fuente: Favier JC et al.;1995

Tabla 8: Contenido en fibra soluble de algunos alimentos

	Fibra soluble (g)	Fibra total (g)
CEREALES		
<i>1/2 taza, después de cocidos</i>		
Cebada	1	4
Harina de avena	1	2
Salvado de avena	1	3
FRUTAS		
<i>1 pieza mediana</i>		
Ciruelas	1	1.5
Cítricos	2	2-3
Manzanas	1	4
Melocotones	1	2
Moras	1	4
Nectarinas	1	2
Peras	2	4
Plátanos	1	3
VERDURAS		
<i>½ taza , cocida</i>		
Brécol	1	1.5
Coles de Bruselas	3	4.5
Zanahorias	1	2.5
LEGUMBRES		
<i>½ taza , cocida</i>		
Judías negras	2	5.5
Frijoles media luna	3.5	6.5
Alubias pintas	2	7
Lentejas	1	8
Guisantes <i>Vigna sinensis</i>	1	5.5
Garbanzos	1	6

Fuente: ATP III, JAMA 2001

2.13. Implicaciones de la fibra en distintas patologías

Hace 3 décadas que las observaciones de Trowell (1972) y de Burkitt (1974) dieron origen a la "teoría de la fibra", en la que se proponía la relación entre el consumo de una alimentación alta en fibra y carbohidratos sin refinar y la protección frente a muchas de las enfermedades de países occidentales, como el estreñimiento, la diverticulosis, el cáncer de colon, la diabetes, la obesidad y las ECV.

En los últimos años, se han incrementado las evidencias epidemiológicas entre la ingestión de fibra y el desarrollo de enfermedades como el cáncer de colon o las patologías cardiovasculares. Asimismo, se han incrementado los conocimientos sobre los mecanismos de acción de la fibra que han abierto nuevas perspectivas de la fibra como agente terapéutico. Todos estos aspectos se detallan en el presente documento.

2.14. Fibra y riesgo cardiovascular

Las fibras insolubles, en especial la aportada por los cereales, sobre todo los integrales, ha demostrado un efecto protector cardiovascular (Wolk et al.; 1999; Jacobs et al.; 1998; Rimm et al.; 1996, Erkkila et al.; 2006, Flight et al.; 2006). Sin embargo, la fibra insoluble no influye de forma significativa en el nivel de cLDL (Anderson et al.; 1999),

Se ha intentado detallar algunos de los estudios que han aportado datos clave en este contexto. En el estudio CARDIA, que incluía 2.909 participantes, se demostró que la ingesta de fibra, sin analizar el tipo, se correlacionaba negativamente con el peso, el cociente entre el perímetro de la cintura y la cadera, las concentraciones de insulina, triglicéridos y fibrinógeno, así como con niveles de presión arterial más bajos. A partir de estos datos, la disminución de muchos factores de riesgo CV se atribuyó al consumo elevado de fibra o a constituyentes biológicamente activos de los alimentos que los contienen en forma de antioxidantes (vitaminas, polifenoles), fitoesteroles y otros (Ludwig et al.; 1999).

En otro estudio realizado en mujeres, dentro del marco del Women's Health Study, con 39.876 participantes, se observó que el consumo elevado de frutas y hortalizas se relacionaba con un menor riesgo de ECV, aunque sin alcanzar significación estadística (Liu et al.; 2000).

En este mismo sentido están los datos del gran estudio de las enfermeras americanas (Nurses's Health Study), con 68.782 mujeres, controladas durante 10 años, se constató una reducción de 37% del riesgo de ECV por cada incremento de 5 g diarios de fibra de tipo cereal (Wolk et al.; 1999). Este tipo de constatación se ha visto respaldada por los datos de otro estudio realizado en mujeres postmenopáusicas de Iowa. El riesgo CV se reduce en un 30-35%

cuando se compara el grupo de mayor consumo de fibra con el de menor (Jacobs et al.; 1998).

Los datos descritos en el colectivo de hombres están en la misma línea de observaciones, y en el estudio de los profesionales de la salud americanos (Professionals's Health Study) que incluía 43.757 participantes, seguidos durante 6 años, se observó que por cada incremento de 10 g diarios de fibra de tipo cereal una disminución significativa de enfermedad coronaria de un 29% (Rimm et al.; 1996).

En conjunto estos datos reflejan una disminución de los eventos cardiovasculares atribuibles a la fibra, mayores de lo que cabría esperar como consecuencia de las acciones metabólicas derivadas de la misma. Los cereales integrales conservan el germen y tanto éste como la cáscara contienen multitud de compuestos fotoquímicos bioactivos, incluyendo micronutrientes antioxidantes (Liu; 2003; Jenkins et al.; (Suppl).2004; Anderson; 2004).

Estas moléculas protectoras abundan en la piel y en el germen de todas las semillas (cereales, legumbres, frutos secos), donde la naturaleza las ha situado para proteger el ADN y, por tanto, el potencial de conservación de cada especie. También las hay en las frutas, que contienen semillas, pero mucho menos en las verduras donde no hay ADN que proteger.

Es evidente que la fibra de cualquier tipo se encuentra en alimentos vegetales que también contienen otras moléculas bioactivas y con efectos beneficiosos sobre la salud, por lo que no importa tanto el consejo específico sobre la fibra, sino que lo saludable es comer muchos productos vegetales en su estado más natural posible. En el caso de los cereales, el proceso habitual de refinado les hace perder tanto la fibra como la mayoría de los compuestos fitoquímicos, por lo que es deseable que se consuman integrales y no refinados. Por ejemplo, la capacidad antioxidante del salvado de trigo es 20 veces superior a la de la harina refinada de trigo (Martínez-Tome et al.; 2004). En la Tabla 9 se resumen los efectos metabólicos y de protección cardiovascular de la fibra soluble e insoluble.

Tabla 9: Efectos metabólicos de la fibra

	Soluble	Insoluble
↓ Colesterol	+	-
↓ Glucosa	+	-
↓ Insulina	+	-
↑ Masa fecal	-	+
↑ Fermentación	+	-/+
↓ Riesgo diabetes	-	+
↓ Riesgo enf. coronaria	-	+

Es posible que otras acciones biológicas ligadas al consumo de cereales, aparte de la fibra, estén implicados los efectos de otros componentes: un mayor aporte de antioxidantes (vitamina E), magnesio, fitoesteroles y folatos que actúen a diferentes niveles, optimizando no sólo el perfil lipídico, sino también mejorando la coagulación (disminución de las concentraciones de fibrinógeno, del PAI-1 o del factor VII) o activando la función endotelial (aumentando la liberación de óxido nítrico) o disminuyendo las concentraciones de homocisteína, a través del aporte de folatos. Toda esta diversidad de factores contribuye a disminuir los fenómenos de aterotrombosis.

2.15. Fibra y colesterol

El cLDL es un factor causal de la arteriosclerosis y en consecuencia de sus manifestaciones clínicas. Esta evidencia es la base de que el cLDL sea el objetivo principal del tratamiento hipocolesterolemizante dentro de la estrategia de la prevención de la enfermedad coronaria (Ministerio de Sanidad et al.; 2000, ATP III 2001, De Backer et al.; 2003, Grundy et al.; 2004, Brotons et al.; 2005).

Los resultados de diversos metaanálisis respaldan que el consumo de fibra, especialmente de tipo soluble, es capaz de disminuir las concentraciones de colesterol total y cLDL de una forma dosis dependiente, sin modificar las concentraciones de cHDL. (Jenkins et al.; 2000, Jenkins et al.; 2002, Fernández; 2001, Brown et al.; 1999).

La fibra soluble se ha emplazado en un conjunto de medidas dietéticas orientadas a reducir el cLDL.

Este concepto se ha definido como *portfolio de factores dietéticos para reducir el colesterol* (Jenkins et al.; 2000):

Tabla 10: Portfolio de factores dietéticos

Factor	Cambio requerido	Reducción aproximada de cLDL
		%
Á.G.Saturados	<7% de la energía	10
Colesterol	<200 mg/dL	5
Peso corporal	-5 Kg	5
Fibra soluble	5-10 g/d	5
Proteína de soja	25 g/d	5
Esteroles vegetales	1-3 g/d	5
Total		35

Los efectos del portfolio de factores dietéticos para reducir el colesterol son similares a los descritos con la toma de 20 mg/d de lovastatina. Estos efectos se han observado, a largo plazo, como en el período de un año. Además, de los efectos hipocolesterolemiantes se han mostrado otros efectos como los antiinflamatorios (Jenkins et al.; 2003; Jenkins et al.; 2006).

2.16. Recomendaciones actuales sobre la fibra

La recomendación es: Aumento del consumo de fibras solubles en la dieta

En el año 1973, los investigadores Trowell y Burkitt definieron la teoría de los efectos beneficiosos del consumo de fibra sobre la salud (Burkitt et al.; 1973). En 1988 el U.S. Department Health and Human Services, Food and Drug Administration, define las etiquetas y el reclamo de salud para la fibra soluble obtenida de algunos alimentos en relación con la protección cardiovascular (proposed rule. Federal register) (US FDA; 1998). Más tarde, en el 2000, la American Heart Association recomienda el consumo de fibra aportada por los alimentos y la posibilidad de consumir fibra soluble concentrada, β glucan de la cebada y plantago ovata (www.fda.gov).

En el 2001, el National Cholesterol Education Program, en el Adult Treatment Panel (ATP III) recomienda por primera vez, una cantidad determinada de fibra, el consumo de 10 a 25 g/día de fibras solubles (viscosas), como tratamiento para potenciar la reducción de cLDL (ATP III; 2001).

Algunos investigadores afirman que el consumo de fibra soluble presente en la avena, cebada, plantago ovata, frutas ricas en pectina y

en las judías, induce una reducción de la concentración de cHDL (Anderson et al.; 1995, Brown et al.; 1999). Otros estudios registran un efecto escaso, nulo o inconsistente sobre el cHDL (U.S. Department of Health and Human Services; 1996; 1997).

El análisis sistemático de la bibliografía para determinar las referencias que aportan información relevante, sintetizar los estudios en función del valor de las evidencias y clasificarlos en función de su categoría (tipo e irrefutabilidad de la evidencia) conduce a los siguientes resultados:

Evidencia:

5-10 g de fibra soluble al día reducen los niveles de cLDL en, aproximadamente, un 5% (A2, B1).

La evidencia A2 significa por una parte: categoría A: resultados de estudios clínicos controlados y aleatorizados a gran escala. De otra parte, la categoría de la irrefutabilidad de la evidencia es 2. Esta categoría indica que la evidencia es moderadamente irrefutable.

La evidencia B1 significa por una parte: categoría B: resultados de estudios clínicos controlados y aleatorizados a menor escala y metaanálisis. De otra parte, la categoría de la irrefutabilidad de la

evidencia es 1. Esta categoría indica que la evidencia es muy irrefutable.

A partir de estas evidencias, se han desarrollado las recomendaciones que implican un consenso sobre la significación clínica de cada evidencia.

Recomendación:

El consumo de alimentos con fibra soluble es una opción terapéutica para potenciar la reducción del cLDL.

Por último, esta recomendación individual se ha incluido en un conjunto integrado de medidas centradas en reducir el riesgo CV (ATP III) a través de disminuir el cLDL, que se considera el objetivo principal de la estrategia para la prevención y el tratamiento de las ECV.

En el 2002, el consumo adecuado de fibra se ha definido en 38 g/día para los hombres y en 25 g/día para las mujeres (Food and Nutrition Board; 2002).

En el 2003 las guías europeas para la prevención cardiovascular (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice), recomiendan el consumo de fibra dietética en más de 25

g/día y que más del 55% de la energía sea aportada por los hidratos de carbono (De Backer et al.; 2003).

Finalmente en el 2004, la adaptación Española de la European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, aconseja la ingesta de productos vegetales, por sus cualidades nutricionales, entre ellas, por su contenido en fibra, sin diferenciar entre los tipos (De Backer, et al.; 2005, Adaptación española, Brotons et al.; 2005).

2.17. Mecanismos de acción de la fibra soluble

Se han propuesto varios posibles mecanismos de acción de la fibra soluble que se describen a continuación.

La fibra soluble tiene la capacidad de facilitar la pérdida de ácidos biliares interrumpiendo la circulación enterohepática (Trautwein et al.; 1999) y con ello la tasa de absorción de lípidos y colesterol de la alimentación.

Como consecuencia, el aporte de colesterol y triglicéridos vehiculizados a través de los quilomicrones es menor; el pool hepático de colesterol libre para formar sales biliares disminuye (Fernández et al.; 1995), por lo tanto se estimula la conversión de colesterol en sales biliares, y en este punto la enzima clave es la colesterol 7- α -hidroxilasa. La fibra

soluble y las resinas de intercambio iónico incrementan la actividad enzimática de la colesterol 7- α -hidroxilasa (Noshiro et al.; 1990), acción que contribuye a la reducción de las concentraciones intracelulares hepáticas de colesterol libre. La deplección de colesterol hepático impulsa la síntesis de colesterol endógeno, a través del aumento de la actividad de la enzima hidroximetil glutaril CoA reductasa, pero al mismo tiempo incrementa el número de receptores de LDL, dispuestos a captar colesterol esterificado de las partículas circulantes de cLDL (Fernández; 2001).

La deplección del pool de colesterol provocado por el consumo de fibra soluble, produce también alteraciones en la remodelación de las lipoproteínas. La composición de las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y de cLDL varía: incrementan su contenido en triglicéridos y son más pobres en colesterol esterificado (Roy et al.; 2000). Las cVLDL son catabolizadas más rápidamente y existe una menor conversión a cLDL. A su vez, las cLDL han modificado su composición y debido a la existencia de un mayor número de receptores de LDL con una reducción de las concentraciones de cLDL como resultado final (Fernández. 1995; Fernández. 2001; Roy et al.; 2000). la escasa cantidad de colesterol esterificado de las cLDL, la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) está disminuida (Roy et al.; 2000; Vega-López et al.; 2001) lo que contribuye a mantener la situación de hipocolesterolemia.

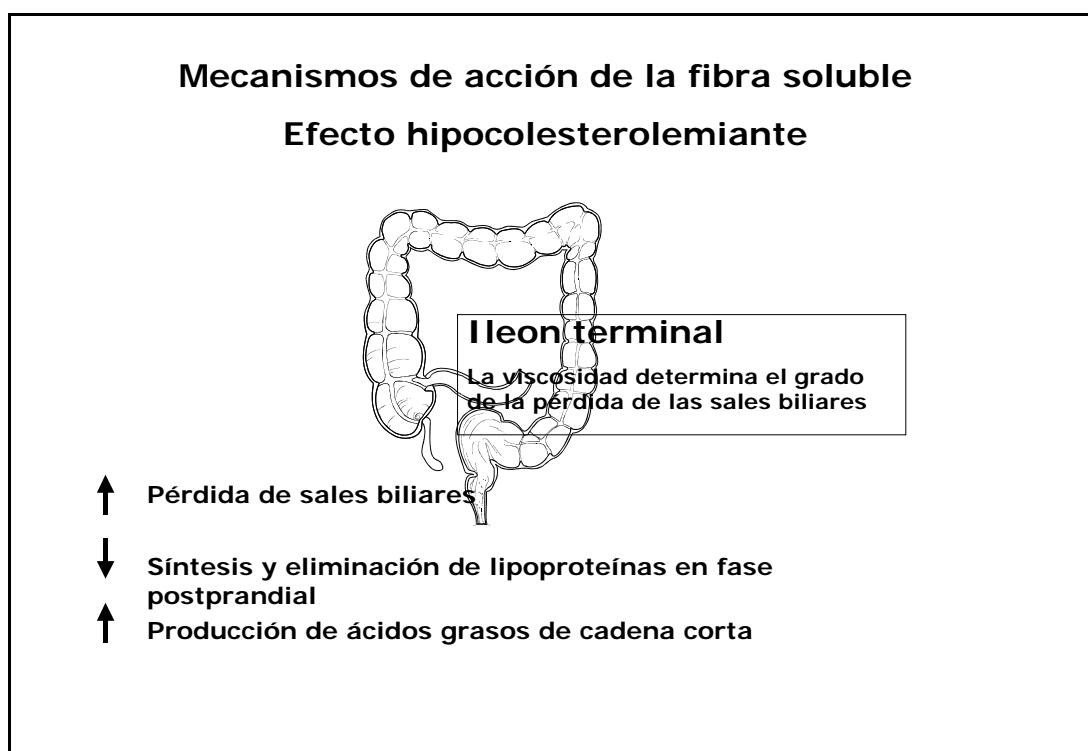
Asimismo, la producción de propionato, tras la fermentación de la fibra soluble en el colon, parece que interviene provocando la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y de las cVLDL en el hígado (Cheng et al.; 2000).

Una de las vías por la que las fibras solubles pueden ejercer los efectos metabólicos positivos es a través de disminuir la tasa de absorción o de distribuir los nutrientes más lentamente y así convertir el intestino delgado en un depósito donde los nutrientes son absorbidos y entran en la circulación lentamente. En este proceso intervienen factores como el incremento de la viscosidad del contenido intestinal, especialmente a nivel del ileum terminal, que puede ser el aspecto determinante de la pérdida de ácidos biliares (Jenkins et al.; 2004) y se interrumpa la circulación entero-hepática. Esta es una de las vías propuestas para explicar el efecto hipocolesterolemizante de la fibra soluble.

Otra vía propuesta para explicar la reducción de colesterol sería a nivel hepático, relacionada con los ácidos grasos de cadena corta que reduciría la síntesis de lípidos y lipoproteínas, en fase postprandial (Bourdon et al.; 1999) y posiblemente, induciría un incremento de la producción endógena de colesterol a nivel hepático (Wolever et al; 1994 a , Wolever et al; 1994 b, Wong et al.; 2006).

Después de examinar las diversas propuestas sobre los mecanismos de acción de la fibra soluble no se llega a una conclusión definitiva y es necesario aportar más datos en este tema (Van Bennekum et al.; 2005).

Figura 5: Mecanismos de acción de la fibra soluble



2.18. Elaboración de la evidencia científica según los distintos tipos de estudios

La evidencia científica se puede clasificar en función de la categoría (A-D, basada en el tipo de diseño) y de la irrefutabilidad de la evidencia (1-3).

Tabla 11: Categorías de evidencia científica

Tipo de evidencia

Categoría del tipo de evidencia	Descripción del tipo de evidencia
A	Ensayos clínicos controlados (ECC), aleatorizados y a gran escala
B	ECC a menor escala (sin aleatorización) y metaanálisis de otros ensayos clínicos
C	Estudios de observación y metabólicos
D	Experiencia clínica

Irrefutabilidad de la evidencia

Categoría de la irrefutabilidad de la evidencia	Descripción de la irrefutabilidad de la evidencia
1	Evidencia muy irrefutable
2	Evidencia moderadamente irrefutable
3	Tendencia muy marcada

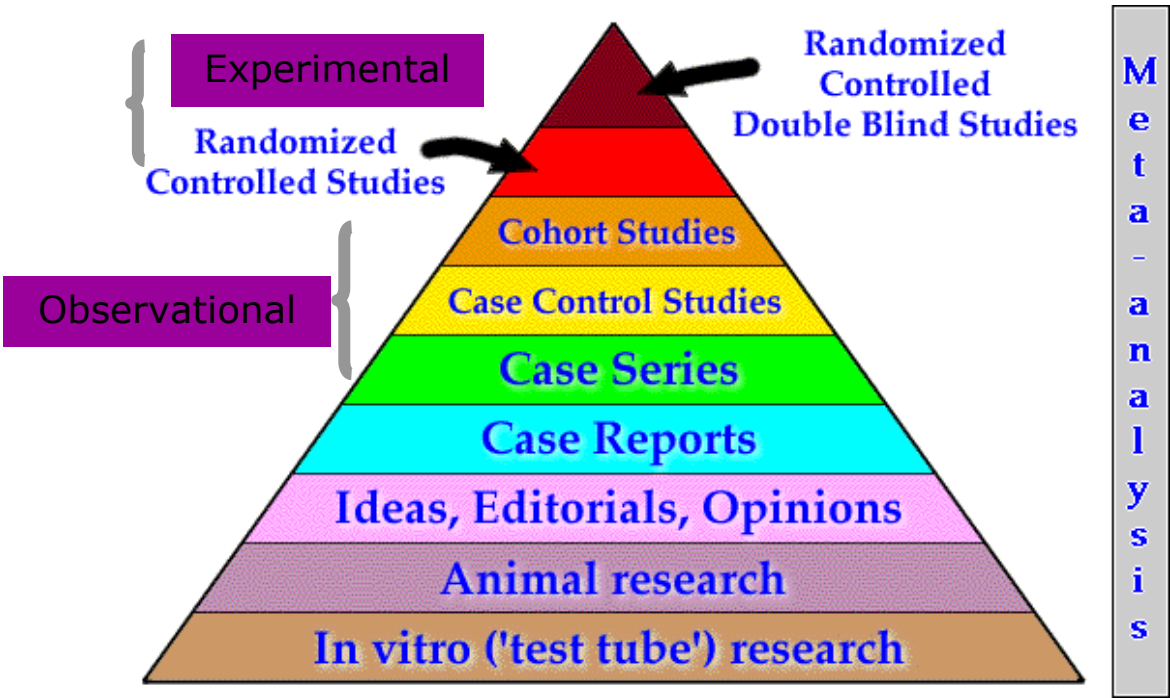
Habitualmente, los conocimientos científicos que revelan un efecto proceden inicialmente bien de los estudios epidemiológicos de observación, o bien de estudios con un número limitado de sujetos, con modelos animales o con cultivos de células u órganos.

Los estudios de observación se basan en el seguimiento prospectivo de una población (estudios de cohorte) o en técnicas analíticas de tipo caso-control, en las que se relacionan eventos o características alrededor de un caso, con los de otros sujetos controles estudiados en paralelo. Los estudios de observación son muy importantes para identificar relaciones y pueden ser muy innovadores, pero carecen de fuerza para demostrar una vinculación causa-efecto dentro de las asociaciones que detectan.

Los estudios de laboratorio con un diseño correcto pueden conseguir evidencias causa-efecto y, además, son el instrumento principal para conseguir información sobre mecanismos de acción. Sin embargo, la experimentación de laboratorio puede no ser reproducible in vivo o en población humana concreta.

El patrón habitual para demostrar una relación causa-efecto relevante para el ser humano lo constituyen los ensayos clínicos randomizados y controlados (RTC: Randomised Controlled Trials).

Figura 6: Pirámide de la evidencia científica



Para demostrar una relación causa-efecto relevante para el ser humano se deben realizar estudios de tipo randomizado y controlado. El diseño y metodología de este tipo de estudios fueron analizados hace unos años por una comisión de expertos que preparó un documento-guía para mejorar la calidad de los informes sobre RCT (Consolidated Standards for Reporting of Trials, CONSORT) (Begg CB, et al.; 1996, y este documento fue revisado por Moher D, et al.; 2001). Los puntos guía son actualmente accesibles desde la página web del grupo (<http://www.consort-statement.org>).

Los criterios serían:

- a. Los grupos del estudio deben ser representativos de los grupos a quien va dirigida la recomendación
- b. El grupo control debe ser adecuado
- c. El tiempo de duración de la exposición o del consumo del producto debe ser apropiada para demostrar el efecto esperado
- d. La caracterización de la dieta de los grupos de estudio y de otras variables del estilo de vida
- e. La cantidad del producto debe estar de acuerdo con el nivel que se recomienda
- f. La influencia del contexto de la dieta sobre el efecto del producto o ingrediente
- g. La monitorización del seguimiento del consumo del producto que se está evaluando en el estudio

h. El poder estadístico para evaluar la hipótesis

Además, debe tenerse en cuenta que cuando la variable fundamental no puede ser valorada directamente se utilizarán biomarcadores. Estos biomarcadores tienen que ser:

- Válidos biológicamente: tienen una relación conocida con la variable final y su variabilidad en la población diana debe ser conocida
- Válidos metodológicamente: en relación con sus características analíticas

La variable primaria en estudio debe modificarse por la intervención de modo estadísticamente significativo. Asimismo, el cambio debe ser biológicamente significativo para la población en estudio y consistente con la recomendación.

En cuanto al tipo de diseño del estudio, existen dos posibilidades: el tipo paralelo y el cruzado. La ventaja de los estudios en paralelo es que son más cortos, pero el número de participantes es grande en comparación con el cruzado. Las ventajas del estudio cruzado son que el número de participantes es más pequeño, disminuye la variación interindividual porque los participantes se someten a los dos tratamientos, pero la duración es más larga. Entre ambas fases de intervención existe un período de lavado o *wash-out* para evitar el

arrastre de los efectos de la primera fase de tratamiento o intervención sobre la segunda.

Al inicio de los estudios hay un período de estabilización para que todos los participantes estén en una situación similar en cuanto a la composición de la dieta y evitar el denominado *efecto intervención*, por el que los participantes extremen las medidas dietéticas o intentan perder peso, o modifican la actividad física, etc. lo que puede provocar un factor de confusión si no se tiene en cuenta.

El tiempo de duración de la exposición o del consumo del producto debe ser adecuado para demostrar el efecto esperado. La duración variará en función del metabolismo del producto estudiado. Por ejemplo: si se estudian los efectos de los ácidos grasos, el período de intervención será de más de 2 semanas. Si se analizan los efectos de la fibra, el período de tratamiento será de más de 6 semanas de duración, etc.

Figura 7: Diseño de estudio paralelo

Estudio de tipo paralelo

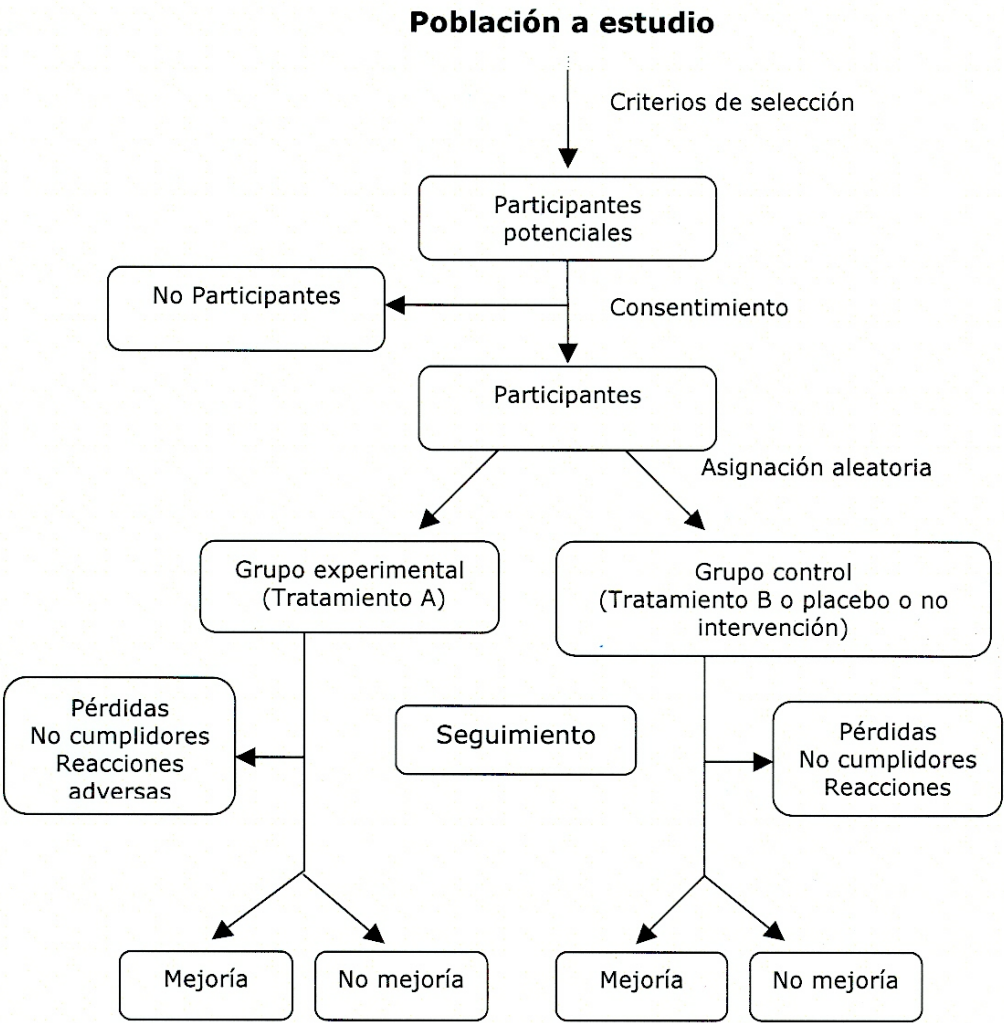
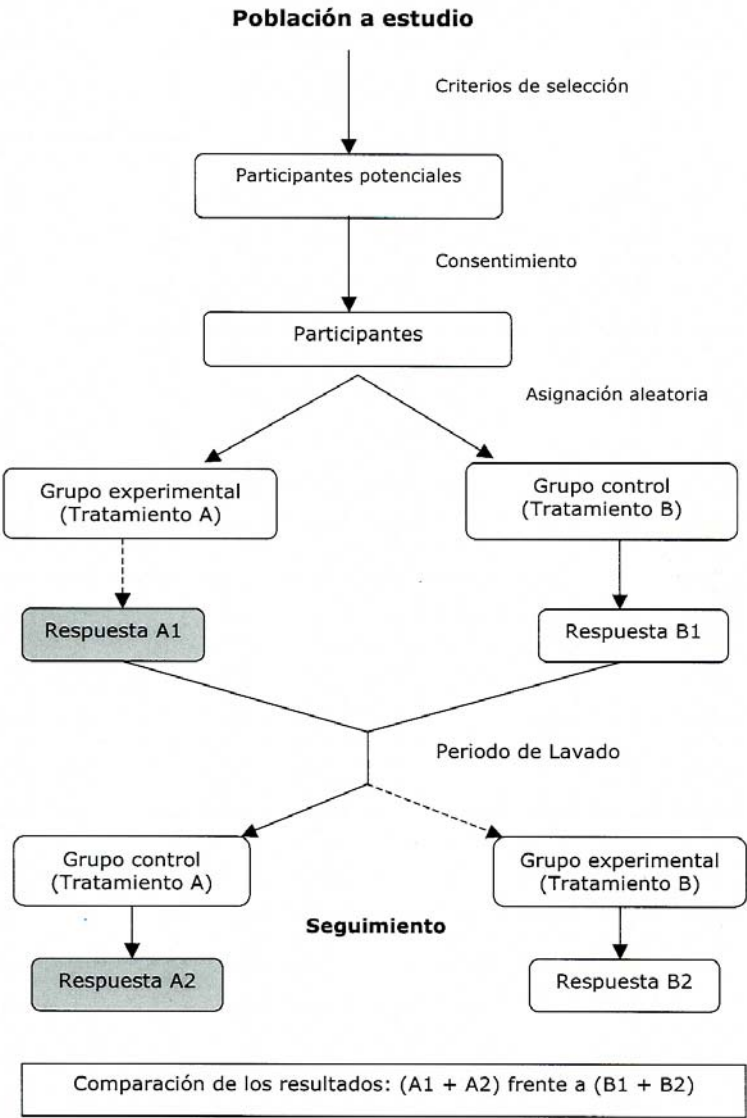


Figura 8: Diseño de estudio cruzado

Estudio de tipo cruzado



Una recomendación debe sustentarse científicamente y tener en cuenta la totalidad de los datos conocidos y el peso de la evidencia de los resultados, según los criterios de la categoría y la irrefutabilidad de la evidencia.

JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS

3. JUSTIFICACIÓN

El efecto de la fibra soluble, cáscaras de *Plantago ovata* (c-Po), sobre las concentraciones de cLDL o sobre otros factores de riesgo CV no se conoce con exactitud. Por lo tanto, tampoco se conoce si puede ejercer un papel en la dieta para la prevención y el tratamiento de las ECV.

El Po tiene varios sinónimos, *plantago ovata husk*, *ispaghula*, *psyllium*, entre los más utilizados, en dependencia de la fuente bibliográfica. La mayoría de estudios publicados utilizan la nomenclatura americana utilizando el término *psyllium*. En este trabajo con el fin de unificar terminología se utilizará el término genérico *plantago ovata*, denominando semillas de *plantago ovata* (s-Po) cuando se haga referencia a la parte insoluble de la planta y cáscaras de *plantago ovata* (c-Po), cuando se haga referencia a la parte soluble de la misma.

Para avanzar en el conocimiento de los efectos del c-Po sobre el cLDL, cHDL y triglicéridos se pueden evaluar los resultados de estudios de intervención o de ensayos clínicos realizados y publicados, mediante un metaanálisis. Con los resultados de un metaanálisis se obtiene una evidencia científica de nivel B (según la clasificación del Oxford Center for Evidence-based Medicine).

Sin embargo, si se quiere tener una mayor prueba científica del efecto del c-Po sobre factores de riesgo CVr, es decir el nivel A de evidencia científica, se tienen que realizar ensayos clínicos randomizados y controlados.

4. HIPÓTESIS

La fibra soluble c-Po mejora algunos factores lipídicos de riesgo de las ECV.

OBJETIVO DEL TRABAJO DE TESIS

5. OBJETIVO DEL TRABAJO DE TESIS

Este trabajo de investigación tiene como objetivo general demostrar los efectos de la fibra soluble presente en las c-Po sobre factores lipídicos de riesgo CV.

El objetivo de este trabajo de tesis se ha concretado en 2 objetivos particulares:

1. Conocer los efectos del tratamiento con las c-Po sobre las concentraciones de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas del plasma a partir de los estudios publicados.
2. Estudiar el efecto del tratamiento de las c-Po sobre los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas del plasma en pacientes con riesgo CV.

En base a estos dos objetivos, este trabajo se ha dividido en dos partes.

PARTE I: METAANALISIS

6. PARTE I: METAANALISIS

6.1. Justificación del metaanálisis

Actualmente, se discute el grado en que las fibras solubles reducen el colesterol. El abanico de efectos sobre el colesterol total en estudios efectuados con productos derivados de avena oscila entre el 218% y el 0%, en estudios con plantago ovata este intervalo es 217%-3%, en el caso de la pectina, 216%-25% y en el caso de la goma guar, 217%-4% (Kris-Etherton et al.; 1988). Estas diferencias tan grandes son debidas, entre otros factores, al reducido tamaño de las muestras, las diversas dosis de fibras, las diferentes dietas de base, los cambios de peso corporal coincidentes con la dieta, las diferencias en el control de la dieta y la diferente tipología de los sujetos. También es posible que algunas fibras reduzcan el colesterol más eficientemente que otras. Por ejemplo, Bell et al.; 1990, estudiaron los efectos hipocolesterolemiantes de cereales enriquecidos con plantago ovata y pectina en un estudio aleatorizado y controlado, y determinaron que los cereales enriquecidos con plantago ovata reducían el colesterol más eficazmente que los enriquecidos con pectina. Además, los estudios efectuados con productos de avena indican que los sujetos con hipercolesterolemia responden mejor que los normolipémicos (Anderson et al.; 1995, Ripsin et al.; 1992, Anderson et al.; 2000).

Los cambios simultáneos en la grasa y el colesterol debidos a un control alimentario inadecuado pueden enmascarar la relación entre el aumento de la ingestión de fibra y las concentraciones plasmáticas de colesterol. Por este motivo, es difícil cuantificar el efecto directo de la fibra en la reducción de colesterol, aparte del atribuido al desplazamiento de las grasas saturadas y no saturadas en la dieta.

El efecto reductor del colesterol debido a la fibra soluble está respaldado por los datos de varios metaanálisis que han demostrado un modesto efecto hipocolesterolemiante del consumo de diferentes fibras solubles o viscosas (Brown et al.; 1999, Anderson et al.; 2000). Los datos obtenidos de 67 estudios metabólicos (Brown et al.; 1999) que aglutinan 2.990 sujetos han permitido definir la relación entre diversas fibras y la reducción del colesterol en:

Tabla 12: Ingesta de fibra y reducción de colesterol

Fibra	Cantidad g	Reducción cLDL (mg/dL)
Goma guar	1	1.1
Pectina	1	2.7
Plantago ovata	1	1.1
Salvado de avena	1	1.4

De forma general, se puede concluir que cada 5-10 g de fibra soluble reduce las concentraciones de cLDL entre 5–10%.

El análisis de los efectos hipocolesterolemiantes de las fibras se han ampliado a nuevas fibras y en función de la dosis se muestra a continuación (Jenkins et al.; 2000):

Tabla 13: Ingesta de fibra y reducción de cLDL

Fibra	Dosis g/d	Reducción cLDL %
Plantago ovata	10	7
Glucomanano	14	19
Vaina Ispaghula	10	9.7
β-glucano	15	8
Semilla lino	20	7.6
Salvado de trigo	20	7.6
Fibra ruibarbo	20	9
Salvado de arroz	84	13.7
Salvado de avena	84	17.1

De forma más concreta se presentan los efectos hipocolesterolemiantes directamente del plantago ovata y se pueden resumir según los datos de tres metaanálisis en:

Tabla 14: Efectos del plantago ovata en la reducción del cLDL

	Dosis g/d	cLDL Inicial mg/dL	Reducción cLDL %
Brown et al.;1999 (n=479; 17 artículos)	9.1	169	6.0
Olson et al. ; 1997 (n=209;)	9.4	168	7.4
Anderson et al.;2000 (n=384; 8 artículos: 4 publicados y 4 no publicados)	10.2	162	7.2

Todas estas observaciones han respaldado las recomendaciones actuales sobre el consumo de fibra, con un predominio de soluble, para la prevención de las ECV.

Otra forma de analizar los datos publicados, en este caso es una evaluación de los diversos estudios epidemiológicos (según el modelo de análisis *pooled of cohort studies*) que incluye 336.244 individuos (que involucran 2.506.581 años de seguimiento, 5.249 eventos cardíacos y 2.011 muertos, ha permitido describir la relación entre el consumo de fibra, sus subtipos (soluble e insoluble) y el riesgo de enfermedad coronaria (Pereira et al.; 2004).

Se estima que el incremento de 10 g/día de fibra presente en la fruta se asocia a una reducción del 30% del riesgo de enfermedad

coronaria. Este efecto es más fuerte para la fibra soluble (para cada 10 g/día; el Riesgo Relativo (RR) para todos los eventos será de 0,72 y el RR para las muertes será de 0,46), que para la fibra insoluble (RR para todos los eventos será de 0,902 y el RR para las muertes será de 0,80). La fuente de fibra parece ser la fruta, manzana y su componente soluble o viscoso, la pectina (Pereira et al.; 2004).

Por todo lo expuesto anteriormente y después de una búsqueda bibliográfica exhaustiva, parece que, entre las hipotéticas indicaciones terapéuticas de las c-Po, sólo hay dos campos fundamentales de los trastornos metabólicos en los que parecen existir indicios derivados de más de dos estudios clínicos controlados que demuestran un beneficio terapéutico en los pacientes: efectos en los lípidos y en los hidratos de carbono del plasma.

Únicamente en el campo de los estudios sobre lípidos fue posible encontrar más de 4 estudios controlados con un producto no activo con datos que pudieran usarse en el metaanálisis. Por tanto, el presente metaanálisis se ha centrado exclusivamente en esta última indicación: efectos del plantago ovata (psyllium) sobre los lípidos. Existen diversos metaanálisis que evalúan el efecto de la fibra en general (sin especificar el tipo) sobre los parámetros lipídicos.

La razón de llevar a cabo este metaanálisis ha sido evaluar aquellos estudios que cumplan con unos estándares de calidad

científica, es decir que sean controlados, bien con placebo o con otra sustancia no activa y que cumplen criterios para su identificación, donde se evalúe el efecto del plantago ovata sobre el metabolismo lipídico.

6.2. Objetivos

Estudiar los efectos terapéuticos de las c-Po en trastornos metabólicos lipídicos observados en estudios clínicos realizados con pacientes, controlados con placebo o con un tratamiento no activo. En este metaanálisis no se han incluido los datos obtenidos en otra clase de estudios.

6.3. Metodología

Para llevar a cabo este metaanálisis se ha utilizado la metodología siguiendo las recomendaciones del grupo QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analysis) (Moher et al.,1999). Según éstas la metodología se compone de los siguientes subapartados: Búsquedas en bases de datos (fuentes de información), criterios de selección de los estudios, extracción de datos (procesos utilizados), valoración de la validez (condiciones de enmascaramiento, valoración de la calidad y sus hallazgos), características de los estudios (tipo de diseño, detalles de la intervención, variables del estudio, etc.) y síntesis cuantitativa de los datos (principales medidas del efecto, método de combinación de

resultados (pruebas estadísticas), gestión de datos, análisis de sensibilidad, etc.). Todos estos puntos se han tenido en cuenta en la metodología utilizada en este metaanálisis, exponiéndose a continuación, en los siguientes apartados.

6.3.1. Criterios para la identificación de los estudios

6.3.1.1. Búsquedas en bases de datos

Se realizaron búsquedas sistemáticas en la literatura utilizando como fuentes de datos Medline, Embase, Amed, Cinahl y la Cochrane Library.

Primera búsqueda en bases de datos:

La primera búsqueda consistió en los siguientes términos:

"dietary fiber"[All Terms] OR "psyllium"[All Terms] OR "ispaghula"[All Terms] OR "plantago ovata"[All Terms] AND "clinical trial"[Publication Type]

"dietary fiber"[All Terms] OR "psyllium"[All Terms] OR "ispaghula"[All Terms] OR "plantago ovata"[All Terms] AND "editorial"[Publication Type]

"dietary fiber"[All Terms] OR "psyllium"[All Terms] OR "ispaghula"[All Terms] OR "plantago ovata"[All Terms] AND "meta analysis"[Publication Type]

"dietary fiber"[All Terms] OR "psyllium"[All Terms] OR "ispaghula"[All Terms] OR "plantago ovata"[All Terms] AND "multicenter study"[Publication Type]

"dietary fiber"[All Terms] OR "psyllium"[All Terms] OR "ispaghula"[All Terms] OR "plantago ovata"[All Terms] AND "review"[Publication Type]

A partir de esta búsqueda, sólo se seleccionaron los estudios referidos a *Plantago ovata* o sinónimos (psyllium), o fibra dietética como término genérico, desechándose los estudios referidos a otras fibras.

Segunda búsqueda en bases de datos

Se llevó a cabo una segunda búsqueda con los términos:

Dietary fiber"[All Terms] AND "Meta analysis"[Publication Type]. Sin limitación de fechas o idioma.

Búsquedas manuales

Se realizaron búsquedas manuales en editoriales, metaanálisis y revistas médicas relevantes. Se localizó la bibliografía de todos los artículos y se buscaron otros estudios. No se aplicaron restricciones en cuanto al idioma de publicación.

6.3.2. Inclusión de los estudios

6.3.2.1. Criterios de inclusión

Para que los estudios pudieran ser incluidos en el metaanálisis, en ellos se debía hacer constar, como mínimo, que estaban controlados con placebo o con fibra insoluble y que cumplían los criterios para la identificación de los estudios.

6.3.2.2. Criterios de exclusión

- Estudios en los que se evaluaban exclusivamente los efectos en voluntarios sanos.
- Estudios sin determinación de lípidos o carbohidratos, que no permitieran estimar el efecto del tratamiento.

6.3.2.3. Aspectos que no son causa de exclusión, pero que deben ser evaluados y analizados

- Aleatorización
- Nivel de ocultación
- Cantidad de fibra utilizada
- Periodo de publicación
- Días de tratamiento

6.3.3. Extracción de los datos

Todos los estudios se seleccionaron según criterios predefinidos, y los datos se validaron y extrajeron con un procedimiento sistemático mediante un formulario predefinido. La calidad metodológica se evaluó con el sistema desarrollado por Jadad y cols.1996. Dos revisores realizaron de manera independiente el cribado y la selección de los estudios, la extracción y validación de los datos y la evaluación de la calidad metodológica. Los desacuerdos en la evaluación de los estudios se debieron, principalmente, a errores de lectura y se resolvieron mediante el análisis de cada caso.

6.3.4. Tipos de intervención

Tratamiento por vía oral con plantago ovata (psyllium) o c-Po especificados (cualquier posología, cualquier duración) frente a placebo o fibra insoluble de control.

6.3.5. Tipos de criterios de valoración

En cada estudio se identificó el número de pacientes asignados al azar originalmente a cada grupo de tratamiento. En ambos grupos se buscó información sobre los resultados, analizando los valores estadísticos descriptivos en el periodo basal y en la evaluación final de cada

parámetro analítico relativo a los trastornos de los lípidos y de los hidratos de carbono.

6.3.6. Métodos de revisión

Al menos dos de los revisores evaluaron de manera independiente los estudios identificados por la estrategia de búsqueda, para identificar aquellos estudios que debieron ser revisados según los criterios expuestos anteriormente. Los desacuerdos sobre las inclusiones se resolvieron mediante el análisis de cada caso.

Se procedió a la revisión independiente de los artículos completos para determinar su calidad metodológica, y se extrajeron los datos relativos a los métodos de aleatorización, el enmascaramiento de los tratamientos y evaluaciones, la posibilidad de realizar un análisis por intención de tratar a partir de los datos publicados, la comparabilidad de los grupos de tratamiento con respecto a los principales factores de riesgo pronósticos de la evolución, el número de pacientes excluidos o perdidos para el seguimiento, la definición de los criterios de valoración y los criterios de inclusión y exclusión.

Para permitir el análisis por "intención de tratar" se buscaron los análisis descriptivos y deductivos en las evaluaciones basales y finales de cada parámetro analítico según el grupo de tratamiento asignado, con independencia del cumplimiento y de si el paciente se consideró o

no elegible posteriormente o fue excluido del tratamiento o del seguimiento por otra causa.

Los datos de cada estudio fueron extraídos de forma independiente, por un mínimo de dos revisores, en formularios estandarizados, y a continuación se comprobó su exactitud y se fusionaron. Los desacuerdos sobre la inclusión se resolvieron analizando cada caso.

6.3.7. Métodos estadísticos

Básicamente existen dos modelos estadísticos para analizar los metaanálisis.

Modelos de efectos fijos: consideran que la variabilidad entre los estudios es exclusivamente debida al azar. Los estudios individuales son simplemente ponderados por su precisión, considerando que si todos ellos fueran lo suficientemente grandes darían idénticos resultados.

Modelos de efectos aleatorios: asumen diferentes efectos en cada estudio y tienen en cuenta este hecho como fuente de variabilidad adicional. Con respecto a los efectos fijos, tienden a dar un peso relativamente mayor a los estudios pequeños y sus intervalos de confianza son más amplios (más conservadores).

Debido a las características de los estudios seleccionados para este metaanálisis se ha considerado que el método estadístico más adecuado para analizar los datos es el modelo de efectos aleatorios. Considerando que se trata de variables continuas, y como se trata de analizar la diferencia estandarizada de medidas se ha realizado el ajuste a través de del método de Hedges.

6.3.7.1. Estimación g no sesgada de Hedges

La información se combinó en un metaanálisis y se calculó la magnitud del efecto usando la g de Hedges calculada a partir del modelo de efectos aleatorios. Se aplicaron las correcciones adecuadas para tamaños de muestra pequeños. Cuando no se presentaron la media o las desviaciones estándar (DE) se utilizaron otros datos estadísticos disponibles para determinar el efecto del tamaño.

Aunque es intuitiva, la g de la magnitud del efecto está realmente sesgada por la magnitud del efecto de la población.

$$\delta = \frac{\mu_e - \mu_c}{\sigma}$$

δ : diferencia de medias

μ_e : media del grupo experimental

μ_c : media del grupo control

σ : desviación estándar

Con la g se obtienen estimaciones demasiado grandes, especialmente con tamaños de muestra pequeños.

Dado los tamaños de muestra pequeños de los estudios seleccionados se ha utilizado una corrección del estadístico original de Hedges (g o δ), para obtener el estimador no sesgado de Hedges (d), multiplicamos la anterior fórmula por un factor de corrección (J_m)

$$J_m = 1 - \frac{3}{4m-1}$$

donde $m = n_e + n_c - 2$.

Siendo n_e : tamaño de muestra del grupo experimental y n_c el tamaño del grupo control

El estadístico resultante es la g no sesgada:

$$d = g \left(1 - \frac{3}{4m-1} \right) = g \left(1 - \frac{3}{4(n_e + n_c) - 9} \right)$$

Los resultados se analizaron independientemente para cada criterio de valoración.

Para las variables continuas se calculó una diferencia estandarizada de la media (g de Hedges) (diferencias medias divididas por su DE). Las medias y la DE se convirtieron a partir de medianas e intervalos intercuartílicos, cuando fue necesario.

6.3.7.2. Evaluación de la magnitud del efecto

Como las magnitudes del efecto, es decir, la diferencia media dividida por la DE combinada, son mediciones adimensionales (no tienen unidades), se han propuesto algunas convenciones (Cohen; 1988, Cohen; 1992) para evaluar la magnitud: pequeña $\approx 0,20$, mediana $\approx 0,50$ y grande $\approx 0,80$. Estos valores umbral se pueden usar como guía informal, una especie de regla general, para interpretar la magnitud de la estimación g no sesgada de Hedges. En este estudio se seleccionó un valor más extremo y conservador, 1, para evaluar el efecto de la fibra en los subgrupos.

6.3.7.3. Análisis de la sensibilidad

Métodos estadísticos usados para probar la robustez de los resultados

El método principal se definió previamente como la técnica g de Hedges con el abordaje de efectos aleatorios descrito en la sección anterior. No obstante, se realizó un análisis adicional mediante:

- a. El mismo estadístico g de Hedges usando un método con modelo fijo
- b. La diferencia de medias ponderadas por la inversa de los efectos aleatorios de la variancia y
- c. La diferencia de medias ponderadas por la inversa de los efectos fijos de la variancia. En tamaños de muestra pequeños no se prefiere el método de la diferencia de las medias, sino que se le otorga una medición clínica más racional (diferencia de medias) que el método de Hedges (diferencia de medias dividida por la DE).

Análisis de subgrupos

El sesgo posible de los factores siguientes se determinó estudiando la influencia de sus niveles diferentes:

- Periodo de publicación
- Días de tratamiento
- Dosis diaria
- Uso de un suplemento de fibra dietética frente a la ingestión de cereales o fibra dietética incluidos en la alimentación.
- Tipo de población (estudios en adultos frente a niños)

Este factor no se exploró, ya que todos los estudios fueron aleatorizados.

Es importante mencionar que todas las categorías estaban aproximadamente equilibradas, excepto en los casos siguientes:

- Estratificación de adultos frente a niños (16 frente a 2 estudios, respectivamente). Por tanto, no se pueden derivar interpretaciones claras en este subgrupo, excepto la ausencia de datos en la infancia (Tabla 15 A, estudios nº 7, Dennison; 1993, y nº 12, Williams; 1995).
- Ingesta de fibras:
 - Duración del tratamiento > 8 semanas, 3 estudios (Tabla 15 A): nº 10, MacMahon; 1998 (12 semanas), nº 12, Williams; 1995 (12 semanas) y nº 17, Neal; 1990 (13 semanas). Este valor de corte (> 8 semanas) se seleccionó para identificar un efecto del tamaño potencialmente mayor.
 - Duración del tratamiento \leq 4 semanas, 2 estudios (Tabla 15 A): nº 7, Dennison; 1993 (4 semanas) y nº 25, Wolever; 1994 (2 semanas).
 - Dosis diaria del tratamiento < 5 g/d, un estudio (Tabla 15 A): nº 7, Dennison; 1993 (3 g/d).

Estas dos últimas categorías se seleccionaron de acuerdo a un criterio racional sobre fundamentos terapéuticos, considerando que la exposición al tratamiento activo fue insuficiente, con la intención de excluir las posibles categorías inactivas más que de producir subgrupos equilibrados.

6.4. Resultados

6.4.1. Selección de los estudios

De los 25 estudios identificados inicialmente, 18 fueron válidos según los criterios predefinidos (ver la explicación sobre el número de comparaciones entre el grupo activo y el grupo control en la sección 6.4.2.2.) Entre ellos, se incluían los estudios controlados prospectivos realizados con fibra soluble de plantago ovata (psyllium). En la tabla 15 A, se incluye el listado de estos 25 estudios, indicando los que han sido incluidos /excluidos en el metaanálisis.

Tabla 15 A: Referencia de los estudios incluidos/excluidos del metaanálisis

ID del estudio (IdReg)	Incluido	Referencia
1	SÍ	Bell L.P., Hectorne K., Reynolds H., Balm T.K., Hunninghake D.B. Cholesterol-Lowering Effects of Psyllium Hydrophilic Mucilloid. Adjunct Therapy to a Prudent Diet for Patients With Mild to Moderate Hypercholesterolemia. J. Am. Med. Assoc. 1989; 261: 3419-3423.
2	SÍ	Abraham Z.D., Mehta T. Three-Week Psyllium-Husk Supplementation: Effect on Plasma Cholesterol Concentrations; Faecal Steroid Excretion, and Carbohydrate Absorption in Men. Am J. Clin. Nutr. 1988; 47:67-74.

ID del estudio (IdReg)	Incluido	Referencia
3	SÍ	Anderson J. W., Zettwoch N., Feldman T., Tietzen-Clark J., Oeltgen P., Bishop C. W. Cholesterol-Lowering. Effects of Psyllium Hydrophilic Mucilloid for Hypercholesterolemic Men. Arch. Intern Med. 1988; 148:292-296.
4	SÍ	Anderson J W., Riddell-Mason S., Gustafson N.J., Smith S.F., Mackey M. Cholesterol- Lowering Effects of Psyllium-enriched Cereal as an Adjunct to a Prudent Diet in the Treatment of Mild to Moderate Hypercholesterolemia. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 56:93-98.
5	SÍ	Bell L.P., Hectorne K.J., Reynolds H., Hunninghake D.B. Cholesterol-Lowering Effects of Soluble-Fiber Cereals as Part of a Prudent Diet for Patients with Mild to Moderate Hypercholesterolemia. Am. J. Clin. Nutr. 1990; 52:1020-1026.
6	NO	Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000 May 11;342(19):1392-8.
7	SÍ	Dennison B.A., Levine D.M. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Period Crossover Clinical Trial of Psyllium Fiber in Children with Hypercholesterolemia. J. Pediatr. 1993; 123:24-29.
8	SÍ	Everson G.T., Daggy B.P., McKinley C., Story JA. Effects of Psyllium Hydrophilic Mucilloid on LDL-Cholesterol and Bile Acid Synthesis in Hypercholesterolemic men. J. Lipid Res. 1992; 33:1183-1192.
9	SÍ	Levin E.G., Miller V.T., Muesing R.A., Stoy D.B., Balm T.K., LaRosa J.C. Comparison of Psyllium Hydrophilic Mucilloid and Cellulose as Adjuncts to a Prudent Diet in the Treatment of Mild to Moderate Hypercholesterolemia. Arch. Intern Med. 1990; 150: 1822-1827.

ID del estudio (IdReg)	Incluido	Referencia
10	SÍ	MacMahon M, Carless J Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double-blind controlled study. Cardiovasc Risk. 1998 Jun;5(3):167-72
11	SÍ	Sprecher D.L , Harris B. V., Goldberg A.C., Anderson E.C.et al. Efficacy of Psyllium in Reducing Serum Cholesterol Levels in Hypercholesterolemic Patients on High-or Low-Fat Diets. Ann. Intern. Med. 1993; 119:545-554.
12	SÍ	Williams C.L., Bollella M., Spark A., Puder D. Soluble Fiber Enhances the Hypocholesterolemic Effect of the Step I Diet in Childhood. J. Am. Coll. Nutr. 1995a; 14:251-257
13	NO	Wolever T.M.S., Jenkins D.J.A., Mueller S., Patten R., Katzman R, Boctor D., Ransom T.P.P., Chao E S M , McMillan K , Fulgoni V. Psyllium Reduces Blood Lipids in Men and Women With Hyperlipidemia. Am.J.Med. Sci. 1994, 307:269-273.
14	NO	Sabovic M., Lavre S, Keber I. Supplementation of wheat fibre can improve risk profile in patients with dysmetabolic cardiovascular syndrome. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2004, 11:144-148.
15	SÍ	Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Laczano-Burciaga. Lipid and glucose-lowering efficacy of plantago psyllium in type II diabetes. J Diabetes Complications 1998;12:273-8.
16	SÍ	Maciejko JJ, Brazg R, Shah A, Patil S, Rubenfire M. Psyllium for the reduction of cholestyramine-associated gastrointestinal symptoms in the treatment of primary hypercholesterolemia. Arch Fam Med 1994;3:955-60.
17	SÍ	Neal GW, Balm TK. Synergistic effects of psyllium in the dietary treatment of hypercholesterolemia. South Med J 1990;83:1131-7.

ID del estudio (IdReg)	Incluido	Referencia
18	NO	Roberts DCK, Truswell SA, Bencke A, Dewar HM, Farmakalidis E. The cholesterol-lowering effect of a breakfast cereal containing psyllium fibre. Med J Aust 1994;161:660-4.
19	SÍ	Anderson JW, Floore TL, Geil PB, O’Neal DS, Balm TK. Hypocholesterolemic effects of different bulk-forming hydrophilic fibers as adjuncts to dietary therapy in mild to moderate hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1991;151:1597-602.
20	NO	Nizami F, Farooqui MS, Munir SM, Rizvi TJ. Effect of fiber bread on the management of diabetes mellitus. J Coll Physicians Surg Pak. 2004, 14(11):673-6.
21	NO	Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, et al. Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. Ann Intern Med 1995;123:493-9.
22	SÍ	Summerbell CD, Manley P, Barnes D, Leeds A. The effects of psyllium on blood lipids in hypercholesterolaemic subjects. J Hum Nutr Diet 1994;7:147-51.
23	NO	Stoy DB, LaRosa JC, Brewer BK, Mackey M, Meusing RA. Cholesterol-lowering effects of ready-to-eat cereal containing psyllium. J Am Diet Assoc 1993;93:910-2.
24	SÍ	Weingand KW, Le N, Kuzmak BR, Brown WV, Daggy BP, Miettinen TA, Howard BV, Howard WJ: Effects of Psyllium on Cholesterol and Low-density Lipoprotein Metabolism in Subjects with Hypercholesterolemia. Endocrinol Metab 1997, 4:141-150.
25	SÍ	Wolever TMS, Jenkins DJA, Mueller S, Boctor D, Ransom TPP, Patten R, Chao E S M, McMillan K, Fulgoni V. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. Am J Clin Nutr 1994;59:1055-9.

La mayoría de los excluidos (6 de 7) se excluyó porque no había suficiente información sobre la estadística descriptiva para calcular las estimaciones del metaanálisis a partir de estos estudios; el otro fue preseleccionado erróneamente, porque sólo se utilizaba fibra insoluble. En este metaanálisis se incluyeron los datos de los 18 estudios publicados. La relación de los estudios y sus características se incluye en la Tablas 15 A y 15 B, 16 y 17.

Tabla 15 B: Características de los estudios incluidos

Autor/Año	Población	Diseño	Nº de grupos	fibra soluble (g/d)	Duración tratamiento (semanas)	Tipo de fibra	Nº de centros
Anderson,1988	adultos	paralelo	2	10,2	8	FFSC*	unicéntrico
Bell, 1989	adultos	paralelo	2	10,2	8	FFSC	multicéntrico
Bell, 1990	adultos	paralelo	3	5,81	6	Cereales-dieta	unicéntrico
Levin, 1990	adultos	paralelo	2	8,06	6	FFSC	unicéntrico
Neal, 1990	adultos	paralelo	2	20,40	13	FFSC	unicéntrico
Anderson, 1991	adultos	paralelo	4	10,20	8	FFSC	unicéntrico
Anderson,1992	adultos	paralelo	2	12,00	6	Cereales-dieta	unicéntrico
Everson,1992	adultos	cruzado	2	15,30	6	Cereales-dieta	multicéntrico
Sprecher,1993	adultos	paralelo	4	8,06	8	FFSC	multicéntrico
Dennison,1993	niños	cruzado	2	3,00	4	Cereales-dieta	unicéntrico
Maciejko,1994	adultos	cruzado	3	10,20	6	FFSC	unicéntrico
Summerbell,1994	adultos	paralelo	2	9,60	6	Cereales-dieta	multicéntrico
Wolever,1994	adultos	cruzado	3	7,30	2	Cereales-dieta	unicéntrico
Williams,1995	niños	paralelo	2	6,40	12	Cereales-dieta	multicéntrico
Weingand,1997	adultos	cruzado	2	10,20	8	FFSC	multicéntrico

Autor/Año	Población	Diseño	Nº de grupos	fibra soluble (g/d)	Duración tratamiento (semanas)	Tipo de fibra	Nº de centros
MacMahon,1998	adultos	paralelo	3	7,00	12	Cereales-dieta	multicéntrico
Rodríguez-Morán,1998	adultos	paralelo	2	15,00	6	FFSC	unicéntrico
Anderson,1999	adultos	paralelo	2	10,20	8	FFSC	unicéntrico

* FFSC: suplemento alimenticio de fibra soluble.

Tabla 16: Descripción de resultados observados Colesterol (mmol/l)

Autor/año	Fibra soluble (g/d)	Tiempo de comparación	N grupo control	Media ± DE	N grupo test	Media ± DE
Anderson,1988	10,20	Basal	13	6,45±0,76	13	6,39±0,97
		Final	13	6,22±0,97	13	5,45±0,87
		Diferencia relativa desde basal	13	-3,60	13	-14,80
Bell, 1989	10,20	Basal	35	5,93±0,77	40	5,90±0,63
		Final	35	5,94±0,77	40	5,65±0,57
		Diferencia relativa desde basal	35	0,00	40	-4,20
Bell, 1990	5,81	Basal	19	5,81±0,57	19	5,82±0,66
		Final	19	5,62±0,83	19	5,29±0,65
		Diferencia relativa desde basal	19	0,40	19	-5,90
		Diferencia absoluta desde basal	19	0,02	19	-0,34
Levin,1990	8,06	Basal	28	5,98±0,41	30	6,14±0,57
		Final	28	6,03±0,69	30	5,80±0,57
		Diferencia relativa desde basal	28	0,10	30	-5,60
Neal, 1990	20,40	Basal	27	6,81±0,88	27	6,89±0,94
		Final	27	6,74±1,04	27	6,38±1,04
		Diferencia relativa desde basal	27	-1,60	27	-7,10
Anderson, 1991	10,20	Basal	25	6,29±0,60	27	6,38±0,62
		Final	25	6,05±0,60	27	5,86±0,78
		Diferencia relativa desde basal	25	-3,90	27	-8,20
Anderson, 1992	15,30	Basal	23	6,56±0,62	21	6,51±0,55
		Final	23	6,56±0,82	21	5,96±0,78
		Diferencia relativa desde basal	23	0,04	21	-8,36
Everson, 1992		Basal	20	6,86±0,44	20	6,86±0,44
		Final	20	6,73±0,62	20	6,50±0,83
		Diferencia relativa desde basal	20		20	6,00
Sprecher,1993	8,06	Basal	59	6,53±0,72	59	6,60±0,68
		Final	59	6,51±0,82	59	6,26±0,52
		Diferencia relativa desde basal	59	-0,20±15,36	59	-4,70±7,68
Dennison,1993	3,00	Basal	20	5,20±1,09	20	5,20±1,09
		Final	20	5,30±1,16	20	5,30±1,16
		Diferencia relativa desde basal	20		20	4,80
		Diferencia absoluta desde basal	20	0,08±0,36	20	0,07±0,45
Maciejko,1994	10,20	Basal	18	7,27±1,84	18	7,27±1,84
		Final	18	6,65±1,32	18	6,46±1,52
Summerbell,1994	9,60	Basal	18	6,25±0,89	19	6,17±0,42
		Final	18	6,08±0,90	19	5,72±0,52
Wolever,1994	7,30	Basal	18	6,44±0,93	18	6,44±0,93
		Final	18	6,71±0,81	18	6,15±0,64
Williams,1995	6,40	Basal	24	5,39±0,65	26	5,66±0,74
		Final	24	5,09±0,72	26	5,12±0,69
		Diferencia relativa desde basal	24	-5,50	26	-9,60
		Diferencia absoluta desde basal	24	-0,30	26	-0,54
Weingand,1997	10,20	Basal	23	5,99	23	5,99
		Final	23	6,07	23	5,81
Macmahon,1998	7,00	Basal	37	7,17	101	7,08
		Final	37	6,56	101	6,41
		Diferencia relativa desde basal	37	-3,10±0,43	101	-5,90±0,60
		Basal	37	7,17	91	7,18
	10,50	Final	37	6,56	91	6,48
		Diferencia relativa desde basal	37	-3,10±0,43	91	-6,50±0,67
Rodríguez-Moran,1998	15,00	Basal	63	6,01±1,32	62	5,72±1,27
		Final	63	5,57±1,48	62	5,05±1,09
Anderson, 1999	10,20	Basal	15	5,39±0,66	14	5,69±0,75
		Diferencia relativa desde basal	15	6,90±9,30	14	-2,10±8,61

Tabla 17: Descripción de resultados observados cLDL (mmol/l)

Autor/año	Fibra soluble (g/d)	Tiempo de comparación	N grupo control	Media ± DE	N grupo test	Media ± DE
Anderson,1988	10,20	Basal	13	4,12±0,79	13	4,18±0,76
		Final	13	4,01±0,87	13	3,34±0,76
		Diferencia relativa desde basal	13	-2,60	13	-20,20
Bell, 1989	10,20	Basal	35	4,04±0,71	40	4,02±0,57
		Final	35	4,04±0,71	40	3,71±0,51
Bell, 1990	5,81	Basal	19	3,96±0,57	19	3,99±0,57
		Final	19	3,81±0,78	19	3,60±0,52
		Diferencia relativa desde basal	19	-3,50	19	-4,00
		Diferencia absoluta desde basal	19	-0,14	19	-0,16
Levin,1990	8,06	Basal	28	4,12±0,27	30	4,14±0,43
		Final	28	4,01±0,55	30	3,81±0,57
		Diferencia relativa desde basal	28	-2,20	30	-8,60
Neal, 1990	20,40	Basal	27	4,70±0,31	27	4,92±0,99
		Final	27	4,56±0,94	27	4,44±0,99
		Diferencia relativa desde basal	27	3,50	27	-8,60
Anderson, 1991	10,20	Basal	25	4,35±0,60	27	4,44±0,68
		Final	25	4,15±0,45	27	3,85±0,73
		Diferencia relativa desde basal	25	-4,60	27	-13,40
Anderson, 1992	12,00	Basal	23	4,63±0,58	21	4,40±0,64
		Final	23	4,50±0,72	21	3,84±0,78
		Diferencia relativa desde basal	23	-2,50	21	-12,90
Everson, 1992	15,30	Basal	20	4,77±0,39	20	4,77±0,39
		Final	20	4,64±0,49	20	4,38±0,67
		Diferencia relativa desde basal	20		20	8,00
Sprecher,1993	8,06	Basal	59	4,54±0,64	59	4,59±0,60
		Final	59	4,49±0,68	59	4,26±0,54
		Diferencia relativa desde basal	59	-0,80±11,52	59	-6,60±9,99
Dennison,1993	3,00	Basal	20	3,59±1,03	20	3,59±1,03
		Final	20	3,54±1,16	20	3,64±1,03
		Diferencia relativa desde basal	20		20	8,20
		Diferencia absoluta desde basal	20	-0,06±0,36	20	0,04±0,36
Maciejko,1994	10,20	Basal	18	5,38±1,52	18	5,38±1,52
		Final	18	4,53±1,19	18	4,29±1,21
Summerbell,1994	9,60	Basal	18	4,17±0,80	19	4,16±0,47
		Final	18	3,92±0,61	19	3,72±0,56
Wolever,1994	7,30	Basal	18	4,50±0,85	18	4,50±0,85
		Final	18	4,78±0,81	18	4,24±0,64
Williams,1995	6,4	Basal	24	3,44±0,76	26	3,90±0,82
		Final	24	3,22±0,65	26	3,28±0,67
		Diferencia relativa desde basal	24	-6,40	26	-15,70
		Diferencia absoluta desde basal	24	-0,22	26	-0,61
Weingand,1997	10,20	Basal	23	4,30	23	4,30
		Final	23	4,28	23	3,98
Macmahon,1998	7,00	Basal	37	5,23	101	5,06
		Final	37	4,65	101	4,43
		Diferencia relativa desde basal	37	-4,30±0,36	101	-8,70±0,50
		Basal	37	5,23	91	5,18
	10,50	Final	37	4,65	91	4,47
		Diferencia relativa desde basal	37	-4,30±0,36	91	-9,70±0,48
Rodríguez-Moran,1998	15,00	Basal	63	4,07±1,37	62	3,78±1,22
		Final	63	3,63±1,27	62	3,06±0,88
Anderson, 1999	10,20	Basal	15	3,39±0,66	14	3,81±0,71
		Diferencia relativa desde basal	15	8,30±20,53	14	-4,70±16,09

6.4.2. Aspectos estadísticos de los resultados

A continuación, se comentan algunos aspectos importantes sobre los datos existentes, las imputaciones estadísticas y los resultados.

6.4.2.1. Información existente

Aunque todos los estudios fueron aleatorizados, la calidad de la información publicada fue baja, principalmente en lo que respecta a retiradas y resultados descriptivos. En la mayoría de los casos, no se disponía de los datos sobre las medias y las dispersiones (tanto Error estándar (EE), como DE). De hecho, los datos descriptivos completos disponibles, n , media y dispersión (DE o EE), del efecto basal sustraído aparecían sólo en un estudio (Williams 1995, Tabla 15 A, estudio nº 12,). En el resto de los casos, el efecto final menos el efecto basal se obtuvo a partir del cambio relativo.

Como la DE (o el EE para obtener la DE) sólo pudo encontrarse en un caso, en la mayoría se estimó la DE con respecto a los valores basal y final utilizando los coeficientes de correlación procedentes de otros datos publicados. Cuando no se dispuso de la DE basal o final, se imputó directamente la DE de la diferencia basal a partir de otros datos publicados.

Por último, en el caso de los estudios de diseño cruzado se ha ignorado la correlación intrasujetos de la estimación de la DE de las diferencias de tratamiento porque no se disponía de ella y se trata de un procedimiento conservador porque conduce a resultados menos significativos.

La DE y el coeficiente de correlación proceden de la referencia:

Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM.
Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis.
Am J Clin Nutr. 1999;69 (1):30-42.

Esta información basada en la referencia anterior procedía de:

1. Rosner B, Polk BF. Predictive values routine blood pressure measurements in screening for hypertension. Am J Epidemiol 1983;117:429-42
2. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. The Lipid Research Clinics population studies data book. Vol 1. The prevalence study. Bethesda. MD National Institutes of Health, 1980. (NTH publication no. 80-1527.)
3. Jacobs DR, Barrett-Connor EB. Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride. Am J Epidemiol 1982;116:87S-S5.
4. Davis CE, Rifkind BM, Brenner H, Gordon DJ. A single cholesterol measurement underestimates the risk of coronary heart disease. An empirical example from the Lipid Research Clinics Mortality Follow Up Study. JAMA 1990;264:3044-6.
5. Cook NR, Rosner BA. Sample size estimation for clinical trials with longitudinal measures: applications to studies of blood pressure.

6. Friedlsnder Y, Kark JD, Stein Y. Variability of plasma lipids and lipoproteins: the Jerusalem Lipid Research Clinic Study. Clin Chem 1985;31:1121-6.
7. Laird N, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. Int J Technol Assesa Health Care 1990;6:S-30.

6.4.2.2. Grupos de tratamiento

Con la excepción de un estudio (estudio nº 10; MacMahon 1998), sólo se incluyeron dos grupos por estudio en el metaanálisis. El estudio mencionado era un ensayo con tres grupos, un grupo control (n= 74) y 2 dosis activas de 7 g/d (n= 101) y 10,5 g/d (n= 91). Para la comparación entre cada grupo activo se usó la mitad del tamaño de la muestra del grupo control (n= 37; 74/2).

6.4.2.3. Heterogeneidad y análisis de sensibilidad

Se observó una heterogeneidad extraordinariamente alta en todas las variables y métodos, con un valor p inferior a 0,001, como mínimo, en todos los casos.

Esta cifra ($p < 0,001$) indica que los resultados combinados son demasiado heterogéneos y que las conclusiones surgidas de este metaanálisis deberían ser muy cautas. En ningún caso se pueden considerar válidos los abordajes a los efectos fijos y solo los modelos de efectos aleatorios tienen alguna credibilidad en estos casos. No

obstante, los resultados combinados no se calculan en la mayoría de las situaciones en que se encuentra este nivel de heterogeneidad.

Ver los resultados e interpretación del subgrupo en el apartado 6.4.4. (análisis de sensibilidad en los subgrupos predefinidos).

6.4.3. Estimaciones del metaanálisis

De acuerdo con el método predefinido, con la técnica de la g de Hedges no sesgada con el abordaje aleatorio se encontró un efecto significativo en el colesterol total ($p < 0,001$), cLDL ($p < 0,001$), un efecto ligeramente significativo en los triglicéridos ($p = 0,213$ pero $p = 0,021$ en el abordaje de efecto fijo) y ningún efecto en el cHDL ($p = 0,886$ y $p = 0,178$ en el abordaje de efecto fijo). Los datos del análisis principal (técnica g de Hedges con el método de efectos aleatorios) se presentan a continuación.

Como el método de Hedges proporciona medias estandarizadas (diferencias medias divididas por su DE), para conocer los valores absolutos (diferencias medias entre control y fibra) deberá consultarse el método de diferencia de las medias.

Figura 9: Efecto en la reducción de los parámetros lipídicos. Fibra frente a placebo. Colesterol total. Estimación g de Hedges no sesgada, efectos aleatorios

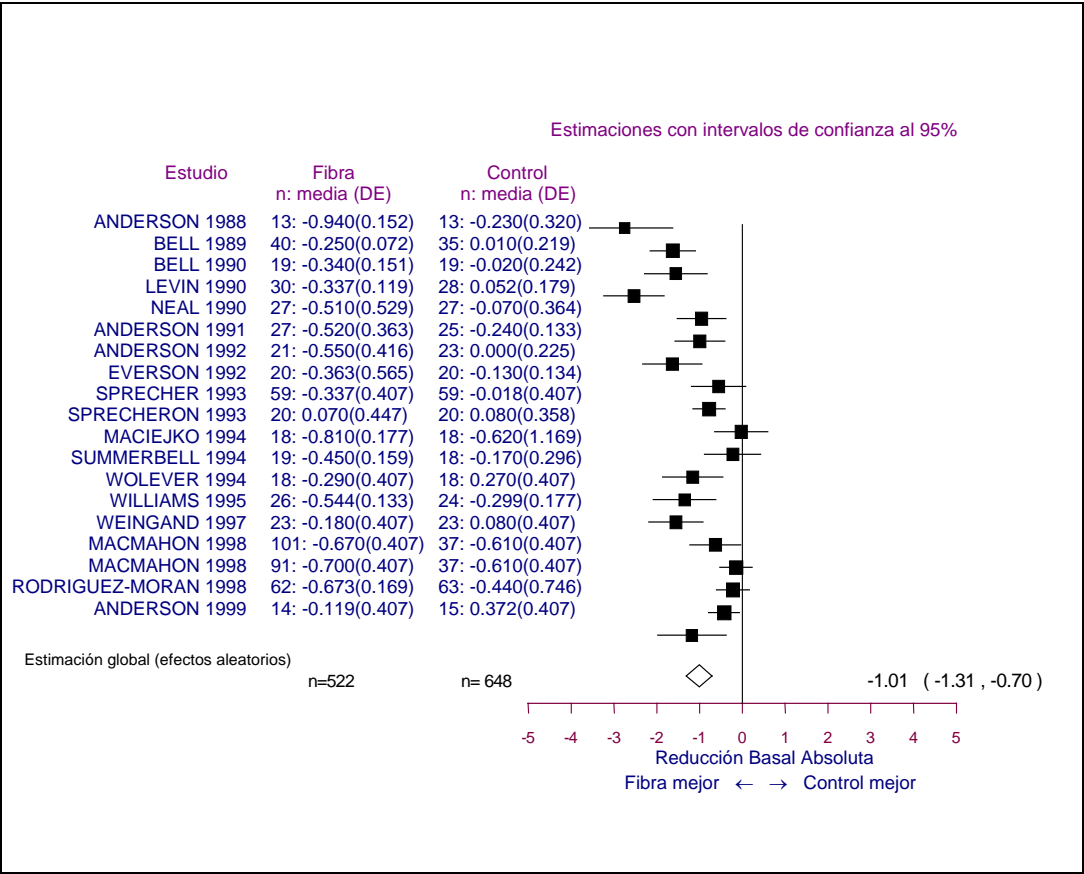


Figura 10: Efecto en la reducción de los parámetros lipídicos. Fibra frente a placebo. LDL Estimación g de Hedges no sesgada, efectos aleatorios

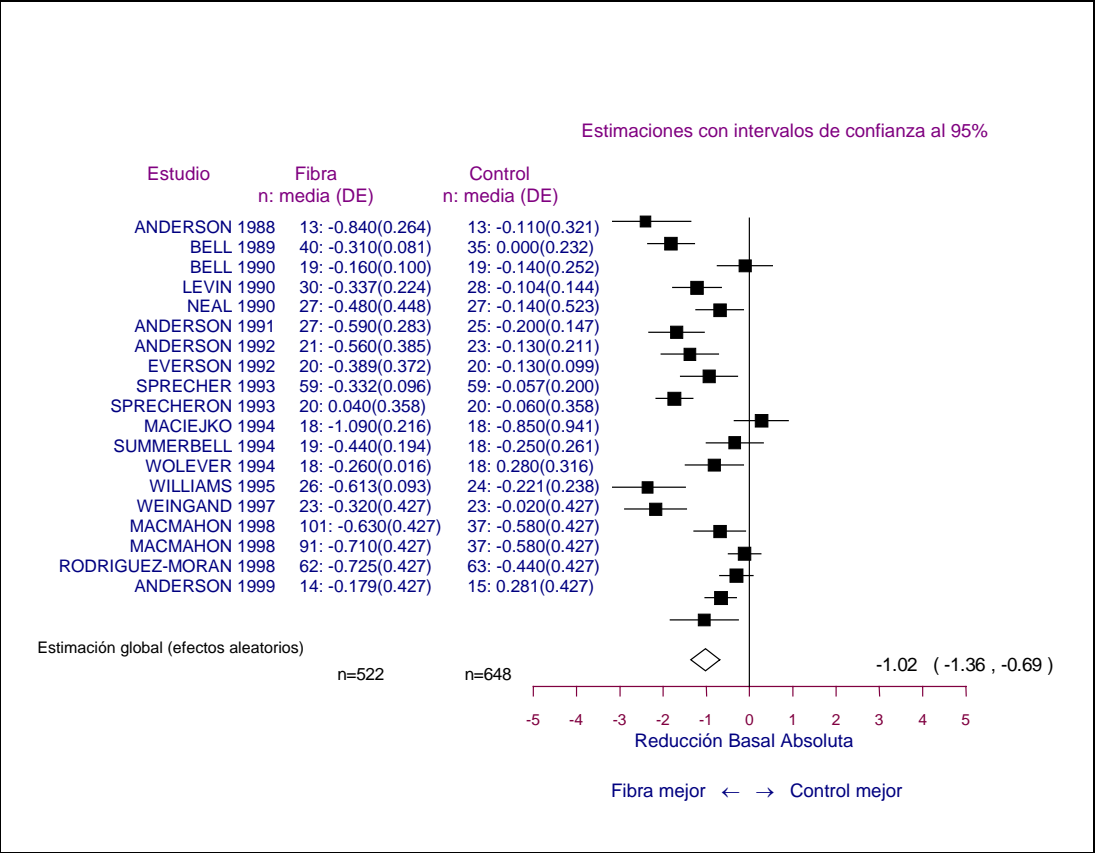


Figura 11: Efecto en la reducción de los parámetros lipídicos. Fibra frente a placebo. chDL Estimación g de Hedges no sesgada, efectos aleatorios

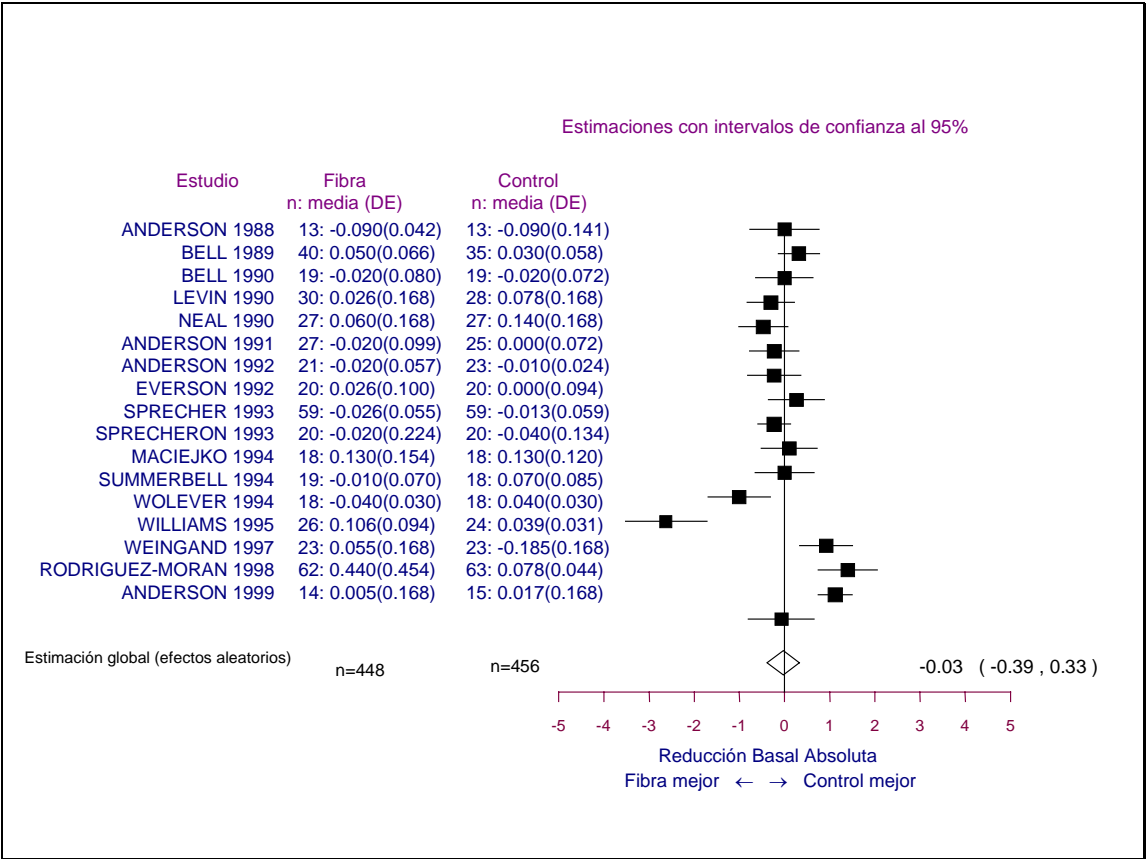
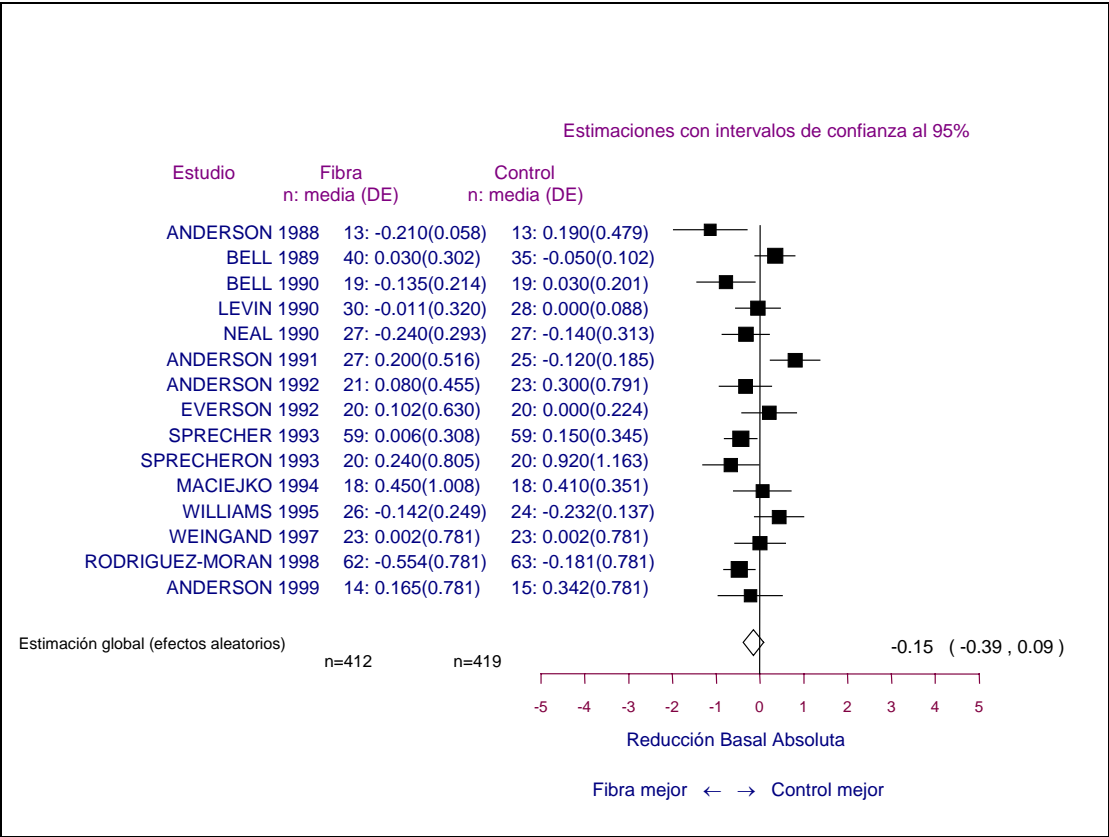


Figura 12: Efecto en la reducción de los parámetros lipídicos. Fibra frente a placebo. Triglicéridos Estimación g de Hedges no sesgada, efectos aleatorios



6.4.4. Análisis de sensibilidad en los subgrupos predefinidos

Según el protocolo, se realizó un análisis de sensibilidad al estudiar el efecto de las variables predefinidas, en función de los siguientes subgrupos: periodo de publicación, duración del tratamiento, dosis diaria, uso de suplemento de fibra dietética frente a ingestión de cereales o fibra en la dieta, tipo de población (adultos frente a niños).

Se encontraron efectos significativos con una magnitud del efecto considerablemente grande, una g de Hedges no sesgada en el abordaje aleatorio > 1 (ver la explicación en el apartado 6.3.7.2) al usar un suplemento de fibra dietética, una duración de la ingestión entre 4 y 8 semanas y dosis diarias > 10 g/d, tanto para colesterol como para cLDL. Aunque el efecto en pautas de más de 8 semanas fue significativo, la magnitud del efecto fue menor ($-0,7$ para colesterol y $-0,8$ para cLDL). En algunos periodos del estudio se encontraron diferencias significativas con una magnitud del efecto ≈ 1 pero sin identificarse tendencias claras. El efecto en los estudios realizados en población adulta debería interpretarse como una réplica del efecto principal combinado, y los datos de la población infantil disponibles son demasiado escasos. (Véase las Tablas 18 y 20).

En cuanto a los parámetros en los que el efecto combinado principal no alcanzó la significación (cHDL y triglicéridos), no se encontró un efecto

significativo relevante en el análisis de subgrupo. (Véase las Tablas 19 y 21).

Tabla 18: Resultados principales y de subgrupos del análisis de colesterol. Estimador g de Hedges no sesgados e IC al 95%, abordaje aleatorio:

Grupo	Valor de p	Estimación g de Hedges (aleatoria)	Límite inferior al 95%	Límite superior al 95%
<i>Efecto combinado del tratamiento</i>	0.000	-1.007	-1.311	-0.703
Tipo de fibra				
Compuesto de suplemento alimentario con fibra	0.000	-1.134	-1.561	-0.707
Suplementos de dieta o cereales	0.000	-0.869	-1.313	-0.426
Duración de la ingestión de fibra				
≤4 semanas	0.310	-0.670	-1.966	0.625
>4 a ≤8 semanas	0.000	-1.171	-1.539	-0.803
Dosis diaria				
< 5 g/d	0.939	-0.024	-0.644	0.596
≥ 5 a 10 g/d	0.005	-0.908	-1.542	-0.275
> 10 g/d	0.000	-1.123	-1.477	-0.769
Población				
No adultos	0.303	-0.786	-2.282	0.711
Adultos	0.000	-1.032	-1.350	-0.714

Las celdas sombreadas indican una estimación g de Hedges no sesgada significativamente mayor de 1

Tabla 19: Resultados principales y de subgrupos del análisis de cHDL.
Estimador g de Hedges no sesgados e IC al 95%, abordaje aleatorio:

Grupo	Valor de p	Estimación g de Hedges (aleatoria)	Límite inferior al 95%	Límite superior al 95%
Efecto combinado del tratamiento	0.886	-0.026	-0.386	0.333
Tipo de fibra				
Compuesto de suplemento alimentario con fibra	0.450	0.158	-0.252	0.568
Suplementos de dieta o cereales	0.369	-0.325	-1.033	0.384
Duración de la ingestión de fibra				
≤4 semanas	0.365	-1.242	-3.927	1.443
>4 a ≤8 semanas	0.607	0.092	-0.258	0.442
Dosis diaria				
< 5 g/d	0.737	0.106	-0.514	0.727
≥ 5 a 10 g/d	0.563	-0.538	-2.360	1.284
>10 g/d	0.768	0.054	-0.304	0.412
Población				
No adultos	0.202	0.521	-0.278	1.320
Adultos	0.614	-0.101	-0.491	0.290

Las celdas sombreadas indican una estimación g de Hedges no sesgada significativamente mayor de 1

Tabla 20: Resultados principales y de subgrupos del análisis de cLDL.
Estimador g de Hedges no sesgados e IC al 95%, abordaje aleatorio:

<u>Grupo</u>	Valor de p	Estimación g de Hedges (aleatoria)	Límite inferior al 95%	Límite superior al 95%
Efecto combinado del tratamiento	0.000	-1.023	-1.356	-0.690
Tipo de fibra				
Compuesto de suplemento alimentario con fibra	0.000	-1.191	-1.569	-0.813
Suplementos de dieta o cereales	0.002	-0.833	-1.360	-0.306
Duración de la ingestión de fibra				
≤4 semanas	0.437	-1.023	-3.601	1.555
>4 a ≤8 semanas	0.000	-1.115	-1.447	-0.783
Dosis diaria				
< 5 g/d	0.389	0.274	-0.349	0.897
≥ 5 a 10 g/d	0.022	-0.950	-1.761	-0.139
>10 g/d	0.000	-1.154	-1.457	-0.851
Población				
No adultos	0.441	-0.942	-3.338	1.454
Adultos	0.000	-1.029	-1.354	-0.704

Las celdas sombreadas indican una estimación g de Hedges no sesgada significativamente mayor de 1

Tabla 21: Resultados principales y de subgrupos del análisis de triglicéridos. Estimador g de Hedges no sesgados e IC al 95%, abordaje aleatorio:

Grupo	Valor de p	Estimación g de Hedges (aleatoria)	Límite inferior al 95%	Límite superior al 95%
Efecto combinado del tratamiento	0.213	-0.151	-0.390	0.087
Tipo de fibra				
Compuesto de suplemento alimentario con fibra	0.395	-0.126	-0.416	0.164
Suplementos de dieta o cereales	0.381	-0.211	-0.682	0.261
Duración de la ingestión de fibra				
≤4 semanas	0.041	-0.666	-1.305	-0.028
>4 a ≤8 semanas	0.285	-0.147	-0.417	0.122
Dosis diaria				
< 5 g/d	0.041	-0.666	-1.305	-0.028
≥ 5 a 10 g/d	0.796	-0.157	-1.348	1.033
>10 g/d	0.367	-0.116	-0.369	0.136
Población				
No adultos	0.851	-0.104	-1.185	0.978
Adultos	0.205	-0.161	-0.409	0.088

Las celdas sombreadas indican una estimación g de Hedges no sesgada significativamente mayor de 1

6.5. Conclusiones

Se diseñó un metaanálisis retrospectivo para evaluar el efecto de las c-Po en el metabolismo lipídico. Después de la correspondiente evaluación y extracción de los datos, se ha incluido la información de 18 estudios clínicos aleatorizados correspondientes a 522 casos tratados con fibra y 648 individuos como control (1.170 pacientes en total). El abordaje principal se predefinió con la técnica de la g de Hedges no sesgada, con abordaje de efectos aleatorios, y se han realizado varios análisis de sensibilidad, que han incluido: la técnica de diferencia de las medias, el método de efectos fijos y el estudio de la magnitud del efecto en los subgrupos.

Se ha observado un efecto significativo en el colesterol total ($p < 0,001$) y cLDL ($p < 0,001$). El efecto en la reducción de los triglicéridos ha sido positivo, pero no significativo ($p = 0,213$, pero $p = 0,021$ en el abordaje de efecto fijo) sin un efecto positivo claro en el cHDL ($p = 0,886$ y $p = 0,178$ para el método de efecto fijo). En el análisis de subgrupos se han identificado magnitudes del efecto grandes, cuando se usó un suplemento dietético de fibra, con una duración de la ingestión entre 4 y 8 semanas y dosis diarias >10 g/d en adultos, tanto en el colesterol como en el cLDL.

Los resultados obtenidos con el método basado en la técnica de la diferencia de medias no fueron sustancialmente diferentes de los obtenidos con el análisis principal (g de Hedges no sesgada con el método aleatorio). El análisis derivado del método de efectos fijos se planteó sólo con fines de apoyo según el protocolo, pero también debido a la elevada heterogeneidad de los resultados.

Aunque los resultados de este metaanálisis son positivos, su interpretación no es clara, debido a la elevada heterogeneidad observada en los estudios seleccionados.

**PARTE II: EFECTOS DE LA FIBRA SOLUBLE
(CÁSCARAS DE PLANTAGO OVATA) SOBRE
LOS LÍPIDOS, LIPOPROTEÍNAS Y
APOLIPOPROTEÍNAS DEL PLASMA EN
HOMBRES CON ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR**

7. PARTE II: EFECTOS DE LA FIBRA SOLUBLE (CÁSCARAS DE PLANTAGO OVATA) SOBRE LOS LÍPIDOS, LIPOPROTEÍNAS Y APOLIPOPROTEÍNAS DEL PLASMA EN HOMBRES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

7.1. Justificación

En prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, es interesante conocer los efectos del consumo de una fibra soluble, las c-Po sobre los factores lipídicos de riesgo CV. Debe considerarse que los individuos afectados por cardiopatía isquémica siguen una dieta baja en grasas y en colesterol y que en el momento en que se realizó el estudio, en los individuos que presentaban concentraciones plasmáticas de cLDL iguales o inferiores a 130 mg/dl, estaba indicado como primera medida optimizar estas concentraciones, antes de iniciar tratamientos hipolipemiantes. Actualmente, a la luz de resultados de grandes estudios más recientes, en los pacientes afectos de cardiopatía isquémica están indicados varios fármacos para mejorar su supervivencia (Grundy et al.; 2004) y debería valorarse el consumo de fibra en este marco.

Este estudio finalizó antes de la publicación de los resultados de los ensayos clínicos que han dictado el manejo farmacológico para la reducción del colesterol en pacientes afectados de cardiopatía isquémica y que siguen un plan de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares (Grundy et al.; 2004). En dicho plan, todos los pacientes en prevención secundaria siguen tratamiento hipocolesterolemizante, con estatinas.

Por otro lado, las diferencias en las bases genéticas que pueden afectar el metabolismo lipídico y avanzar en el camino para explicar la variación en la respuesta individual a la dieta es un reto actual (Ordovás et al.; 2004). La identificación de las variaciones más comunes en los genes asociados con la absorción intestinal de los lípidos y la respuesta a la dieta como son las apo E (Ordovás et al.; 2004, Kesaniemi et al.; 1987, Corella et al.; 2002), la apo A-IV (Ostos et al.; 2002) y de la proteína que se une a los ácidos grasos tipo 2 (FABP2) a nivel intestinal (Agren; 2001) en relación con el consumo de c-Po es un objetivo atractivo para estudiar.

Hipótesis de trabajo

Las c-Po como medida terapéutica conjuntamente con una dieta baja en grasas saturadas y en colesterol mejorará los factores lipídicos de riesgo, en pacientes que presentan niveles de cLDL $\leq 3,35\text{mmol/l}$ ($\leq 130\text{ mg/dl}$), dentro del marco de la prevención secundaria.

La respuesta individual al consumo de c-Po puede estar modulada por factores genéticos implicados en el metabolismo lipídico.

7.2. Objetivos

Principal: Comparar los efectos del consumo de las c-Po versus una fibra insoluble sobre los factores lipídicos de riesgo CV.

Secundarios: Evaluar la interacción entre los efectos de las c-Po sobre los lípidos y los genes involucrados en la respuesta a la dieta. Los genes candidatos son:

- Apo A-IV
- Apo E
- Fatty Acid Binding Protein (FABP2)

7.3. Material y métodos

Como ensayo clínico, según la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006, BOE nº 178), se entiende, toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y

eliminación de uno o varios medicamentos en investigación, con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

El desarrollo de un ensayo clínico conlleva tres fases importantes de actuación:

1ª. Fase de preparación: incluye el diseño del protocolo y la solicitud de las pertinentes autorizaciones a los Comités Éticos y Autoridades Sanitarias

2ª Fase experimental: es el desarrollo propiamente del ensayo, que se inicia con la inclusión del primer paciente hasta la finalización del seguimiento del último paciente incluido.

3ª Fase de análisis: Conlleva toda la recogida de datos, juntamente con su revisión y análisis estadístico, hasta la obtención de los resultados y la redacción del informe final.

Siguiendo con la normativa vigente española, se diseñó un protocolo de ensayo clínico, de acuerdo asimismo con las normas de Buena Práctica Clínica y postulados éticos.

El protocolo del estudio fue aprobado por del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Sant Joan de Reus donde se tenía que llevar a cabo. Asimismo, se obtuvo la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Una vez obtenidas ambas autorizaciones, se procedió a iniciar la fase experimental del ensayo, con la inclusión de pacientes.

7.3.1. Población en estudio

Los pacientes que han participado en este estudio han sido hombres adultos, entre 20 y 75 años de edad, en régimen ambulatorio, con enfermedad isquémica cardíaca de al menos 3 meses de evolución, antes de iniciar el ensayo: infarto de miocardio, angina estable, revascularización miocárdica o angioplastia coronaria percutánea transluminal. Los pacientes seleccionados eran pacientes que no recibían ningún tipo de tratamiento hipolipemiante.

Los pacientes elegibles tenían un nivel de cLDL inferior o igual a 3,35 mmol/L (130 mg/dl) y una concentración de triglicéridos inferior o igual a 2,84 mmol/L (250 mg/dl), eran menores de 75 años, clínicamente estables y no tenían ninguna condición ni médica ni social que limitase su disponibilidad a participar en el ensayo. Los pacientes tratados con fármacos antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de los canales de calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también podían ser incluidos. Se incluyeron pacientes con evidencia de ningún abuso de alcohol, tabaco o drogas. Todos los pacientes incluidos fueron informados de las características del ensayo y firmaron previamente su consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron diabetes mellitus (al menos 2 glucemias en ayunas superiores a 126 mg/dl), enfermedad cardíaca congestiva, insuficiencia renal (creatinina superior a 2 mg/dl), enfermedad tiroidea u otras endocrinopatías, presión arterial sistólica superior a 140 mmHg y diastólica superior a 90 mmHg, a pesar de tratamiento antihipertensivo. Padecer enfermedades infecciosas agudas, neoplasias, insuficiencia hepática severa, insuficiencia respiratoria crónica. El uso de tratamiento hipolipemiente (estatinas, fibratos resinas y otros productos con capacidad de disminuir los niveles de los lípidos plasmáticos). Alergia al *Plantago ovata*, obstrucción o pseudoobstrucción gastrointestinal, historia de enfermedad gastrointestinal que pueda alterar la absorción de nutrientes.

7.3.1.1. Tamaño de la muestra

A partir de un estudio de diseño cruzado, el número de participantes se ha calculado asumiendo que el consumo de 1 g de fibra soluble produce una reducción de las concentraciones de cLDL de aproximadamente 1mg/dl (0,02 mmol/l). Por ello, la reducción esperada se calculó para unos 7,5 mg/dl (0,19 mmol/l). La desviación estándar considerada fue de 10 mg/dl (0,25 mmol/l). Para un poder estadístico de un 95% y un riesgo α de 5%, el número de sujetos calculado fue de 27. Además, en previsión de pérdidas durante el

estudio se incrementó en un 15% el tamaño de la muestra. Así de esta manera, el número final de individuos calculado fue de 32.

7.3.2. Diseño del estudio

Como ya se ha comentado, para demostrar una relación causa-efecto relevante en el ser humano, los estudios de tipo randomizado y controlado, deberán tener en cuenta los criterios mencionados:

- a) Los grupos del estudio deben ser representativos de los grupos a quien va dirigida la recomendación: los pacientes presentan una cardiopatía isquémica.
- b) El grupo control debe ser adecuado: fibra soluble vs fibra insoluble obtenidas de una misma planta.
- c) El tiempo de duración de la exposición o del tratamiento del producto debe ser apropiada para demostrar el efecto esperado: En el caso de la fibra, el consumo como mínimo debe ser de 6 semanas, y en el presente estudio el tratamiento fue de 8 semanas.
- d). La caracterización de la dieta de los grupos de estudio y de otras variables del estilo de vida: control de la dieta durante todo el estudio, mantenían el mismo nivel de actividad física.

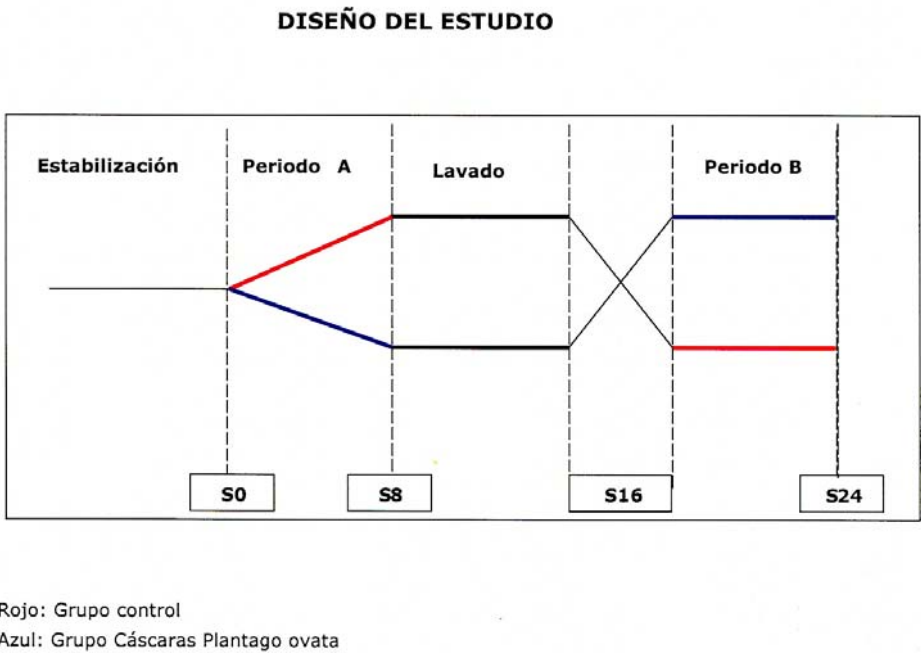
- e) La cantidad del producto debe estar de acuerdo con el nivel que se recomienda: 10,5 gramos al día, tanto de la fibra soluble como de la insoluble.
- f) La influencia del contexto de la dieta sobre el efecto del producto o ingrediente: la composición de la dieta fue la misma durante todo el estudio.
- g) La monitorización del seguimiento del tratamiento del producto que se está evaluando en el estudio: mediante el recuento de los sobres vacíos y de los llenos, en cada punto de control.
- h) El poder estadístico para evaluar la hipótesis: según se detalla en el apartado tamaño de la muestra.

El estudio se hizo en un diseño cruzado, simple ciego (2x2), con un periodo inicial de estabilización de la dieta, para conseguir que todos los participantes consumiesen una dieta con la misma composición de nutrientes. Además, entre los dos periodos de intervención dietética se realizó un periodo de lavado. Con esto se pretende evitar el posible arrastre de los efectos del tratamiento con fibra realizado en el primer periodo, sobre los resultados obtenidos en la segunda fase de intervención dietética.

El estudio consistió en una primera fase de estabilización o adaptación, de 4 semanas de duración (semana -4 a 0), seguida de un periodo de 24 semanas en las que los 31 pacientes incluidos fueron randomizados

a uno de los dos grupos de tratamiento, siguiendo una tabla de randomización diseñada para tal fin.

Figura 13: Diseño del estudio



Los pacientes fueron seguidos durante 8 semanas en cada periodo, dado que los cambios en las lipoproteínas ocasionados por la fibra necesitan como mínimo 6 semanas para estabilizarse (Anderson et al.; 2000).

Como ya se ha comentado se incorporó un periodo de lavado (wash out period) de 8 semanas entre la primera y la segunda fase del estudio, para evaluar las posibles interacciones entre tratamientos y la secuencia de orden (carry-over effect).

En la semana previa al inicio del estudio, los pacientes recibieron un consejo dietético individual, realizado por una dietista. Dos veces durante el periodo de estabilización y en las semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24 del estudio, el paciente acudió al hospital para un control médico, medidas antropométricas y entrevista con la dietista. Se llevaron a cabo extracciones de sangre en la fase de estabilización, al inicio (visita basal) y al final de cada periodo de tratamiento.

7.3.3. Dieta y tratamiento con Plantago ovata

A pesar de que todos los pacientes habían estado aconsejados a seguir una dieta baja en grasas desde que habían sido diagnosticados de ECV, desde el inicio del periodo de adaptación todos ellos consumieron la dieta baja en grasas recomendada y controlada estrictamente por el dietista del ensayo.

La dieta fue isocalórica y contenía las características recomendadas por las sociedades europeas y españolas y el ATP III, dentro del objetivo de la prevención de la enfermedad isquémica cardiovascular (De Backer et al.; 2003, De Backer et al.; 2005, ATP III; 2001, Plan

Integral de la cardiopatía isquémica 2004-07, Ministerio Sanidad y consumo). La dieta aportaba un 30% de la energía total en forma de grasas, < 7% de la energía como ácidos grasos saturados y < 300 mg de colesterol diarios. Los hidratos de carbono aportados fueron del 55% con, al menos, un 20% de la energía en forma de cereales. Las proteínas significaron un 15% del total energético.

Para facilitar el seguimiento de la dieta, los días entre semana, los pacientes acudían a tomar el almuerzo en un comedor específicamente diseñado para el estudio dentro del Hospital Universitario San Joan de Reus. Todos los desayunos, cenas y las comidas de los fines de semana fueron consumidos siguiendo las premisas y bajo la supervisión de la dietista del ensayo. Se realizó un registro dietético de 24 h durante 3 días, dos laborables y uno festivo, para monitorizar el cumplimiento de las dietas durante el seguimiento del estudio, en total 7 por paciente. Se definió el mal cumplimiento como al menos un 20% de desviación de las instrucciones dietéticas.

La composición nutricional de la dieta se calculó con la Base de Datos: Répertoire Général Des Aliments (Favier et al.; 1995).

El fármaco experimental utilizado fueron las c-Po, registrado en España como especialidad farmacéutica reembolsable por la seguridad social, en forma de polvo efervescente y sabor a naranja (Plantaben, Madaus,

S.A., Barcelona, España). Las cáscaras son la parte soluble de la planta.

El grupo control consistió en otra especialidad farmacéutica, en forma de granulado, las s-Po, constituidas por fibra insoluble (Cenat, Madaus S.A., Barcelona, España).

Ambos grupos recibieron 3 sobres de 5 g de producto diariamente. Cada sobre contenía 3,5 g de c-Po o de la fibra insoluble control (s-Po). Los participantes fueron instruidos para tomarse los sobres de la fibra soluble mezclados con unos 100 ml de agua. En el caso de la fibra insoluble se les instruyó en tragar la dosis de granulado sin masticar, seguido como mínimo 250 ml de agua. En los dos casos, los pacientes tenían que hacer una ingesta elevada de agua durante todo el día. Los pacientes tenían que tomar la fibra 15 minutos antes de las principales comidas.

En el periodo de tratamiento se proporcionaron los sobres de fibra antes del inicio y a las 4 semanas de cada uno de los periodos.

El cumplimiento del tratamiento fue monitorizado en las visitas de los pacientes con el conteo de los sobres utilizados y no utilizados que el paciente tenía que devolver en cada uno de los controles médicos.

Al mismo tiempo, en cada visita también se interrogaba por los posibles acontecimientos adversos durante el periodo en curso del tratamiento. Los pacientes eran preguntados a través de una pregunta abierta con relación a la aparición de síntomas no habituales, algún malestar o efecto secundario, como aumento de la frecuencia de las deposiciones, flatulencia o sensación de plenitud, o efectos causados por el tratamiento de las 4 semanas previas.

7.3.4. Metodología de las variables estudiadas

7.3.4.1. Parámetros lipídicos

Se realizaron extracciones de sangre a cada paciente en ayunas, en dos días alternativos con el objetivo de reducir la variabilidad intra-individual, al inicio (días -32 y -30) de la fase de adaptación y al final de la misma (días -4 y -2). La última extracción sirvió también para obtener los valores basales, al inicio y al final de cada periodo de tratamiento (días 53 y 56, días 108 y 111, y días 165 y 168).

El colesterol total y los triglicéridos plasmáticos fueron evaluados utilizando una reacción enzimático-colorimétrica (Boehringer Mannheim, Mannheim) adaptada a un autoanalizador centrífugo, Cobas Mira (Roche Pharmaceuticals,Basel) con Precilip EL® y Precinorm® (Boehringer Mannheim, Mannheim), como controles de calidad. Las apolipoproteínas fueron analizadas mediante inmuno-turbidometría

utilizando un antisuero específico adquirido a Boehringer Mannheim, (para Apo A-I y Apo-B). La Apo-A-IV fue determinada por ELISA (Ostos et al.; 2002).

El cHDL total fue medido utilizando una solución de polietilenglicol (Inmuno AG, Viena), que precipita las lipoproteínas que contienen la apolipoproteína B (cLDL y cVLDL) y permite así recuperar en el sobrenadante el cHDL total. El cLDL fue evaluado mediante la fórmula de Friedewald ($\text{cLDL (mg/dl)} = \text{colesterol total} - (\text{cHDL} - \text{triglicéridos}/5)$) (Friedewald et al.; 1978).

Los coeficientes de variación inter – análisis fueron de 2,5-3,0% para el colesterol total; 2,4-3,1% para el cHDL y 2,6-4,8% para los triglicéridos.

7.3.4.2. Vitaminas

Las vitaminas A y E fueron determinadas por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (Hewlett Packard, Palo Alto, CA) equipado con un detector de UV visible, se han utilizado acetato de retinol y acetato de tocoferol como estándares internos. La columna fue de Spherisorb ODS (125x4 mm, 5 μ) y la fase móvil fue metanol: agua (100% para la vitamina E y 98% para la vitamina A) (Catignani et al.; 1983).

7.3.4.3. Polimorfismos genéticos

El DNA genómico se extrajo de la sangre periférica mediante columnas de adsorción, después se generaron múltiples copias con la técnica de la PCR (polimerase chain reaction), utilizando oligonucleótidos específicos. El producto de la PCR se digirió con el enzima de restricción que permite determinar el genotipo. Con los fragmentos obtenidos se llevó a cabo una electroforesis horizontal sumergida de fragosa al 2%, visualizándose el resultado con bromuro de etidio. El patrón de bandas obtenido permitió establecer el genotipo de cada muestra.

Las variantes de la Apo-IV, Gln360His y Thr347Ser, fueron genotipadas por PCR con los siguientes oligonucleótidos: *forward* 5'-GCTTCCTGGAGAAGGACCTGAGGGACAAGG- 3' y *reverse* 5'-CATCTGCACCTGCTCCTGCTGCTGCTCCAG- 3'. Un *mismatch* al oligonucleótido *reverse* (base subrayada) provoca un lugar de reconocimiento para el enzima de restricción *PvuII*, el cual permite la detección de la variante Gln360His. La variante Thr347Ser fue determinada con el enzima de restricción *Hinf-I*.

La variante de la FABP2 Ala54-Thr fue genotipada con los siguientes oligonucleótidos: *forward* 5'-ACAGGTGGTAATATAGTGAAAAG-3' y *reverse* 5'-TACCCTGAGTTCAGTTCCGTC-3'. El enzima de restricción utilizado fue *HhaI*.

La determinación de los genotipos de la Apo E se llevaron a cabo con los oligonucleótidos: *forward* 5'ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACAC3' y *reverse* 5'TAAGCTTGGGCACGGCTGTCCAAGGA3'. El enzima de restricción utilizado fue *HhaI*.

7.4. Análisis estadístico

Todos los parámetros lipídicos fueron medidos en dos días alternativos, considerándose para el análisis estadístico el valor promedio.

Los valores descriptivos han sido expresados como media \pm DE.

El análisis se ha realizado de acuerdo a un diseño de tipo cruzado (Ratckowsky et al.; 1993). Los análisis incluyen *t* test para datos apareados para comparar las medidas antropométricas, las bioquímicas y las concentraciones de lípidos en respuesta al tratamiento, el efecto del orden de la secuencia de tratamientos (carry-over effect) y la posible interacción entre los tratamientos. Las diferencias entre las medias de las variables al inicio de cada uno de los periodos de tratamiento, también se evaluaron con el *t* test para datos apareados. El efecto del tratamiento se ha expresado como el cambio con relación al valor basal

El test Chi cuadrado (χ^2) se ha utilizado para testar el equilibrio Hardy-Weinberg. Para hacer la comparación entre medianas de dos parámetros se ha aplicado el t test. Cuando la variable no seguía una distribución normal de los resultados aplicábamos las pruebas no paramétricas entre dos muestras independientes. La comparación de medias corregida por variables de confusión se ha realizado mediante el t test para datos apareados.

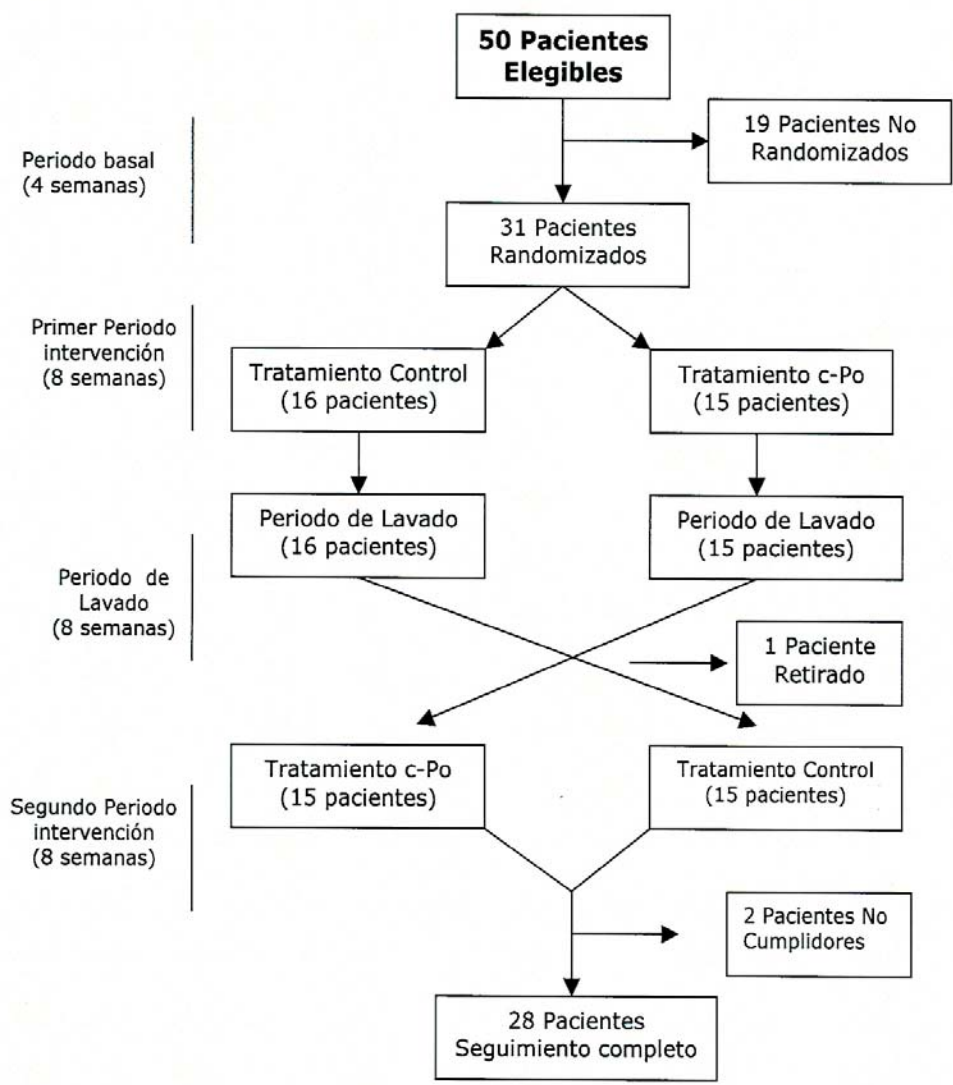
El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 12, SPSS Inc, Chicago, IL).

7.5 Resultados

7.5.1 Características de los pacientes

De los 50 pacientes seleccionados inicialmente, 19 fueron excluidos por no cumplir los criterios lipídicos de inclusión al final del periodo de la fase de adaptación, tal y como se muestra en la figura 14. De los 31 pacientes incluidos, después del primer periodo de intervención, uno no continuó por motivos personales y dos pacientes no fueron evaluados por no seguir de forma completa el tratamiento. De esta manera, 28 hombres ($61,4 \pm 8,6$ años de edad) completaron las dos fases del estudio.

Figura 14: Diagrama de la población de pacientes



En la Tabla 22 se presentan las características de los 28 pacientes que finalizaron las dos fases del ensayo.

Tabla 22: Características de la población en estudio⁽¹⁾

	Basal	Fibra insoluble	c-Po	p ⁽²⁾
Edad (años)	61,4 ±8.6 ³			
Peso (Kg)	77,30 ± 8,70	76,98± 9,15	77,35 ± 9,46	0,24
Indice de masa corporal (kg/m²)	28,22 ± 3,18	28,16 ± 3,32	28,24 ± 3,49	0,54
Circunferencia de la cintura (cm)	95,3 ± 3,0	93,3 ± 3,2	93,6 ± 6,1	0,61
Cociente perímetro cintura-cadera	0,962 ± 0,057	0,940 ± 0,055	0,940 ± 0,053	1,00
Presión arterial sistólica (mmHg)	123,3 ± 10,0	125,4 ± 8,5	125,4 ± 9,6	1,00
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,8 ± 8,1	78,1 ± 7,1	79,5 ± 7,0	0,31

¹ n = 28 c-PO: cáscaras de Plantago ovata; fibra insoluble es semillas de Plantago ovata.

²Comparación entre el tratamiento con c-Po versus la fibra insoluble mediante un *t* test para datos apareados.

³ Resultados expresados como medias ±DE.

No se encontraron diferencias significativas entre las medias a nivel basal de cada uno de los dos grupos para todas las variables, mediante el *t* test para datos apareados.

Entre los 28 hombres, 24 tenían antecedentes de infarto de miocardio, 2 tenían angina de pecho estable y 2 habían requerido tratamiento con una angioplastia percutánea. Los tratamientos farmacológicos individuales continuaron estables durante el estudio.

7.5.2. Cumplimiento dietético, terapéutico y peso corporal

La Tabla 23 muestra la composición de la dieta que siguieron los participantes durante las dos fases, teniendo en cuenta las recomendaciones y siendo muy similares a la de la dieta prescrita para dichas fases, excepto a lo referente al porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados que fue más bajo que el recomendado (4,2% vs <7%; respectivamente $p < 0,01$).

Tanto el seguimiento de la dieta como de los tratamientos fue excelente (92% para la fibra control (s-Po) y 90% para la fibra c-Po). No se detectaron diferencias significativas entre el seguimiento de los tratamientos de fibra (Tabla 24).

Tabla 23: Composición de la dieta prescrita y la observada a las 8 semanas de seguimiento⁽¹⁾

	Dieta prescrita	Dieta observada en fibra insoluble	Dieta observada en c-Po	p⁽²⁾
Energía, <i>Kcal/d</i>	1.990± 543	1.989± 443	1.989± 442	0,99
Proteínas, % <i>energía</i>	19,4 ± 3.4	18,5 ± 3,5	18,5 ± 3,4	0,99
Carbohidratos totales, % <i>energía</i>	46,5 ± 6.7	45,5 ± 5,8	45.5 ± 5,7	0,99
Fibra, <i>g/d</i>	20,5 ± 5,3	20,8 ± 5,1	20,7 ± 5,0	0,83
Grasas totales, % <i>energía</i>	30,7 ± 4,4	31,6 ± 4,5	31,7 ± 4,4	0,96
Ac. Grasos poliinsaturados, % <i>energía</i>	5,2 ± 0,9	4,1 ± 1,1	4,2 ± 0,9	0,76
Ac. Grasos monoinsaturados, % <i>energía</i>	15,3 ± 3.1	15,3 ± 3,2	15,8 ± 3,1	0,62
Ac. Grasos saturados, % <i>energía</i>	8,8 ± 1,1	8,4 ± 2,4	8,4 ± 2,1	1,00
Colesterol, <i>mg/d</i>	156,0 ± 128,3	147,0±132,2	146,4±130,1	0.62

¹ n=28; Pacientes seguidos en un diseño cruzado para los dos tratamientos con fibra: c-PO: cáscaras de Plantago ovata; fibra insoluble es semillas de Plantago ovata.

² El cumplimiento de la dieta fue comparable en los dos grupos de tratamiento analizado mediante el *t* test para datos apareados.

³ Resultados expresados como medias±DE

No hubo diferencias significativas entre las medias en el inicio de los 2 periodos de tratamiento para ninguna de las variables. (*t* test para datos apareados).

Tabla 24: Cumplimiento terapéutico

	Fibra insoluble	c-Po	valor de p
Cumplimiento (%)	92,00 ± 7,16	90,65±8,38	0,4607

Media ± DE , n= 28

El peso corporal se mantuvo estable durante el estudio (Tabla 22). Después del consumo de los dos tratamientos de fibra se detectó una disminución significativa del perímetro de la cintura pelviana ($93,6 \pm 6,1$ cm en el grupo de c-Po y $93,3 \pm 3,2$ cm en el grupo control de fibra insoluble), comparado con los valores basales ($95,3 \pm 3,0$ cm; $p<0,001$). Evidentemente, también se observó la reducción de cociente entre los perímetros de la cintura pelviana y el de la cadera ($0,94 \pm 0,05$ en los dos grupos de tratamiento) comparado con los valores basales ($0,96 \pm 0,05$; $p<0,001$) (Tabla 22).

7.5.3. Efecto sobre los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas plasmáticos

Los valores de los lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en el momento basal y al final de los periodos de intervención se muestran en la Tabla 25. No se ha detectado el efecto de arrastre entre el primer periodo de intervención y el segundo (carry-over effect).

Tabla 25: Concentraciones plasmáticas de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas¹

	Fibra insoluble		c-Po		% ⁸	P ²
	Antes	Después de 8 semanas	Antes	Después de 8 semanas		
Colesterol total, mmol/l	4,91 ± 0,48	5,09 ± 0,65 ⁴	5,06 ± 0,67 ³	5,06 ± 0,68	- 3,76	0,57
Triglicéridos, mmol/l	1,59 ± 0,90	1,50 ± 0,88	1,62 ± 0,91	1,45 ± 0,83 ⁵	- 2,79	0,46
Apo B; g/L	0,88 ± 0,13	0,91 ± 0,16	0,92 ± 0,17	0,90 ± 0,18	- 5,24	0,24
Apo A-I; g/L	1,20 ± 0,12	1,23 ± 0,13 ⁴	1,21 ± 0,16	1,26 ± 0,15 ⁶	1,22	0,21
Cociente Apo B/Apo A-I	0,74 ± 0,15	0,74 ± 0,16	0,77 ± 0,19	0,73 ± 0,19 ⁵	5,83	0,15
cLDL, mmol/L	3,10 ± 0,45	3,35 ± 0,61 ⁷	3,22 ± 0,61	3,26 ± 0,67	- 6,90	0,18
chDL, mmol/L	1,10 ± 0,20	1,06 ± 0,23	1,12 ± 0,27	1,15 ± 0,27	6,71	0,006
Cociente CT/chDL	4,63 ± 1,09	5,05 ± 1,43 ⁷	4,78 ± 1,41	4,65 ± 1,33	- 10,61	0,002
Cociente cLDL /chDL	2,91 ± 0,70	3,33 ± 1,09 ⁷	3,04 ± 0,98	3,01 ± 1,02	- 14,24	0,003

¹ n=28; Pacientes seguidos en un diseño cruzado para los dos tratamientos con fibra: c-PO: cáscaras de Plantago ovata; fibra insoluble es semillas de Plantago ovata.

² La comparación entre tratamientos se analizó mediante el *t* test para datos apareados.

³ Resultados expresados como medias±DE.

^{4,7} Diferencias significativas tras el tratamiento con fibra insoluble: ⁴p<0.05, ⁷p <0.01 (*t* test datos apareados)

^{5,6} Diferencias significativas tras el tratamiento con c-Po: ⁵p <0.05, ⁶p <0.01 (*t* test datos apareados)

⁸ Porcentaje de cambio entre c-Po y el tratamiento con fibra insoluble

Para todas las variables no se detectaron diferencias significativas entre las medias, al inicio de cada uno de los dos periodos de tratamiento con fibra (*t* test para datos apareados).

Después del consumo de c-Po ha disminuido significativamente la concentración plasmática de triglicéridos en -0,17mmol/l (-6,7%, p<0,02) y la relación entre el cociente de la apo B/apo A-I en 0,04 (-4,7%, p<0,02). Además, se incrementó el nivel plasmático de la apo A-I en 0,05 g/l (4,3%, p<0,01).

Por otro lado, el tratamiento con fibra insoluble (grupo control), mostró un incremento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total en 0,18 mmol/l (3,8%, p<0,05), cLDL en 0,25 mmol/l (8,5%, p<0,04), de la apo A-I en 0,4 g/l (3,0%, p<0,01), del cociente entre el colesterol total/cHDL en 0,41 (8,7%, p<0,01), del cociente cLDL/cHDL en 0,41 (14,0%, p<0,01) y una disminución del cHDL de -0,03 mmol/l (-3,3%, p<0,05).

Cuando se compara con los efectos del tratamiento con fibra insoluble (grupo control), el tratamiento con la fibra soluble, c-Po, incrementa

los niveles del cHDL en 6,7%, $p<0,006$; al mismo tiempo reduce el cociente entre el colesterol total/cHDL en 10,6%, $p<0,002$ y el cociente cLDL/cHDL en 14,2%, $p<0,003$.

7.5.4. Evaluación de la seguridad del producto

No se han observado diferencias significativas en las variables bioquímicas, hematológicas y minerales al final de los dos periodos donde se tomaron los dos productos de fibra. (Tablas 26 y 27)

Tabla 26: Parámetros hematológicos

	Basal	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Hemoglobina (g/dl)	15,07 ± 1,15	15,16 ± 0,97	15,03 ± 1,19	0,2088
Hematocrito (%)	46,01 ± 3,71	45,01 ± 2,94	44,66 ± 3,41	0,2907
Eritrocitos (10 ¹² /l)	4,99 ± 0,50	4,94 ± 0,44	4,90 ± 0,50	0,9254
Leukocitos (10 ⁹ /l)	7,40 ± 1,71	7,26 ± 1,45	7,07 ± 1,13	0,4963
Plaquetas (10 ¹¹ /l)	199,9 ± 41,2	191,4 ± 38,8	193,2 ± 39,6	0,6226

Media ± DE , n= 28

Tabla 27: Parámetros bioquímicos

	Basal	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
ALAT (UI/l)	0,414 ± 0,252	0,370 ± 0,161	0,399 ± 0,204	0,4244
γGT (UI/l)	0,387 ± 0,226	0,404 ± 0,219	0,381 ± 0,185	0,3087
Fosfatasa alcalina (UI/l)	2,861 ± 0,633	2,924 ± 0,660	2,973 ± 0,605	0,3917
Sodio (n=28) (mmol/l)	142,1 ± 2,7	142,1 ± 2,5	142,4 ± 2,6	0,8001
Potasio (n=28) (mmol/l)	4,55 ± 0,35	4,36 ± 0,29	4,34 ± 0,19	0,6535
Creatinina (μmol/l)	96,7 ± 16,2	97,6 ± 15,5	98,6 ± 18,7	0,6226
Acido Urico (mmol/l)	301,9 ± 64,0	332,9 ± 82,1	339,4 ± 80,7	0,3695
Hierro (μmol/l)	16,25 ± 4,85	16,98 ± 5,38	15,96 ± 5,19	0,4044
Calcio (mmol/l)	2,341 ± 0,084	2,360 ± 0,106	2,340 ± 0,113	0,3150
Magnesio (mmol/l)	0,914 ± 0,078	0,916 ± 0,135	0,902 ± 0,110	0,6361

Media ± DE , n 28

Después del tratamiento con los dos tipos de fibra, tampoco se han descrito diferencias en los efectos de flatulencia, dolor abdominal o distensión abdominal. El ritmo intestinal fue similar con el consumo de ambas fibras (11,6 deposiciones/semana con la fibra insoluble control y 12,3 deposiciones /semana con la fibra c-Po) (Tabla 28).

Tabla 28: Hábito deposicional

	Basal	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Frecuencia/ semana	10,7 ± 4,9	11,6 ± 5,2	12,3 ± 6,0	0,1840

Media ± DE, n= 28

No se detectaron diferencias con relación a los valores basales ni en las concentraciones de vitamina E (13,64 ± 2,72 µg/dl en el grupo c-Po y 13,41 ± 2,10 µg/dl en el grupo de fibra control insoluble) ni en las de vitamina A (542,90 ± 113,40 µg/L en el grupo de c-Po y 522,90 ± 117,40 µg/L en el grupo control de fibra insoluble).

7.5.5. Interacción entre los genotipos y los efectos del tratamiento con fibra

No se ha detectado una interacción entre fibra y genética. No obstante, se han observado algunos resultados en los subgrupos que sugieren posibles líneas de estudio.

7.5.5.1. Genotipos de la FABP2

El polimorfismo de la FABP2 Thr54 presenta una influencia sobre los efectos de los lípidos después del consumo de ambas fibras: el efecto sobre las concentraciones de cHDL es siempre más favorable en los portadores del alelo Thr54. De esta manera, mientras que después del tratamiento con fibra insoluble en los individuos portadores de la forma salvaje del alelo Ala/Ala (16 sujetos) disminuye en 2,9 mg/dl, en los portadores de la variante del alelo Thr (Ala/Thr y Thr/Thr; 9 y 2 sujetos, respectivamente) no hay ningún cambio en las concentraciones de cHDL (Tabla 29 y 30).

Tabla 29: Genotipos de Fatty Acid Binding Protein 2. Valores lipídicos después del tratamiento

	Genotipo	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Colesterol total, mg/dl	Ala/Ala ¹	200,7 ± 24,8	200,7 ± 17,0	0,9454
	Ala/Thr and Thr/Thr ²	195,9 ± 27,0	191,5 ± 35,9	0,3589
Triglicéridos, mg/dl	Ala/Ala	156,7 ± 91,8	154,4 ± 84,8	0,9169
	Ala/Thr and Thr/Thr	101,5 ± 39,8	94,2 ± 31,0	0,3983
cHDL, mg/dl	Ala/Ala	37,4 ± 8,6	39,6 ± 7,5	0,0510
	Ala/Thr and Thr/Thr	46,9 ± 5,5	51,3 ± 10,7	0,0388
cLDL, mg/dl	Ala/Ala	132,3 ± 23,7	130,7 ± 20,8	0,6663
	Ala/Thr and Thr/Thr	129,0 ± 25,3	121,9 ± 33,0	0,0507
Apo A, mg/dl	Ala/Ala	119,1 ± 11,9	119,9 ± 11,7	0,5259
	Ala/Thr and Thr/Thr	130,2 ± 12,0	135,2 ± 16,9	0,1802
Apo B, mg/dl	Ala/Ala	96,1 ± 14,2	96,0 ± 12,3	0,9657
	Ala/Thr and Thr/Thr	89,4 ± 20,8	84,1 ± 22,7	0,0963

	Genotipo	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Apo A-IV, mg/dl	Ala/Ala	22,83 ± 5,75	22,22 ± 4,12	0,7131
	Ala/Thr and Thr/Thr	18,97 ± 4,87	24,67 ± 5,58	0,0260
Vit. A, µg/L	Ala/Ala	566,9 ± 113,3	538,7 ± 97,8	0,3422
	Ala/Thr and Thr/Thr	532,7 ± 84,1	528,4 ± 112,3	0,6637
Vit. E, µg/dl	Ala/Ala	14,357 ± 2,961	14,251 ± 1,776	0,8203
	Ala/Thr and Thr/Thr	12,896 ± 2,061	12,708 ± 2,039	0,5213

Media ± DE

¹ Ala/Ala: n= 16

² Ala/Thr and Thr/Thr: n= 9+2

Tabla 30: Fatty Acid Binding Protein 2 Genotipos Ala/Ala. Cambios en los lípidos desde basal (mg/dl y %)

(n=16)	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Colesterol total, mg/dl	6,2 ± 21,3	6,2 ± 17,7	0,9454
%	3,3 ± 11,4	3,6 ± 9,8	0,9696
Triglicéridos, mg/dl	-14,8 ± 51,8	-17,0 ± 40,0	0,9169
%	-8,3 ± 23,4	-8,4 ± 20,4	0,8670
cHDL, mg/dl	-2,9 ± 3,7	-0.6 ± 3,8	0,0510
%	-7,7 ± 8,7	-1,3 ± 10,1	0,0624
cLDL, mg/dl	11,9 ± 20,4	10,3 ± 18,9	0,6663
%	10,3 ± 17,4	9,3 ± 17,4	0,7652
Apo A, mg/dl	6,1 ± 9,1	6,9 ± 8,5	0,5005
%	5,8 ± 7,4	6,4 ± 7,2	0,4787
Apo B, mg/dl	6,1 ± 11,5	5,9 ± 12,0	0,9067
%	7,6 ± 13,5	7,9 ± 16,1	0,9131

(n=16)	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Apo A-IV, mg/dl	0,22 ± 7,79	-0.39 ± 5,02	0,7272
%	6,0 ± 36,6	1,7 ± 26,4	0,5951
Vit. A, µg/L	9,0 ± 48,2	-19,3 ± 65,8	0,3422
%	1,3 ± 8,0	-3,1 ± 11,9	0,4451
Vit. E, µg/dl	-0,063 ± 2,121	-0,169 ± 2,094	0,8203
%	-0,2 ± 14,4	0,3 ± 13,4	0,6163

Media ± DE

De forma similar el consumo de c-Po no induce cambios en las concentraciones del cHDL en los individuos portadores de la forma Ala/Ala, mientras que estas concentraciones se incrementan en 3,5 mg/dl en los portadores de la variante Thr54 del alelo.(Tabla 31)

Tabla 31: Fatty Acid Binding Protein 2 genotipos Ala/Thr y Thr/Thr
Cambios lipídicos desde basal (mg/dl y %)

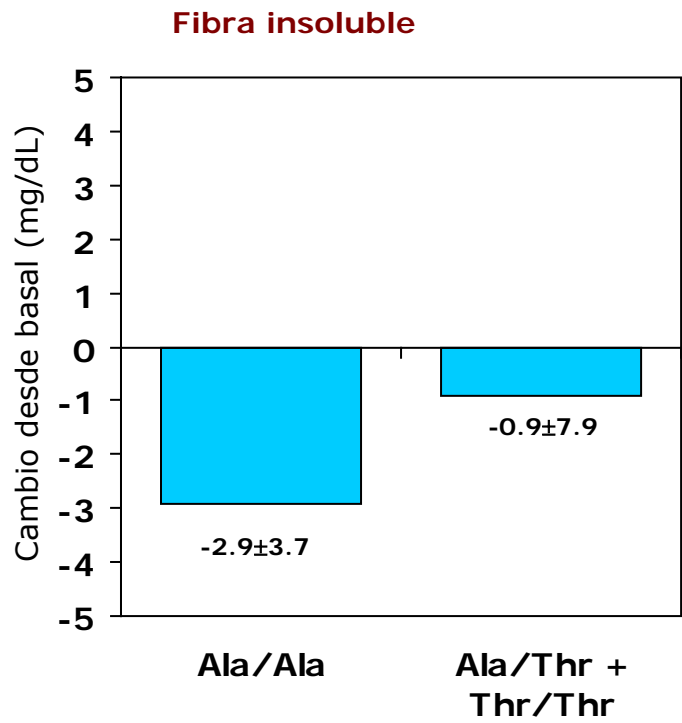
(n=11)	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
Colesterol total, mg/dl	11,2 ± 22,6	6,7 ± 24,0	0,3589
%	7,0 ± 13,6	3,8 ± 13,0	0,2310
Triglicéridos, mg/dl	-2,3 ± 30,1	-9,5 ± 33,5	0,3983
%	-0,5 ± 25,0	-5,7 ± 24,2	0,5307
cHDL, mg/dl	-0,9 ± 7,9	3,5 ± 8,3	0,0388
%	0,1 ± 13,6	8,2 ± 18,3	0,0580
cLDL, mg/dl	12,5 ± 19,6	5,5 ± 24,6	0,0507
%	12,1 ± 18,8	4,6 ± 20,2	0,0534
Apo A, mg/dl	6,6 ± 5,7	11,6 ± 10,3	0,1802
%	5,5 ± 4,60	9,3 ± 8,2	0,2028
Apo B, mg/dl	6,3 ± 13,3	1,0 ± 13,5	0,0963
%	9,0 ± 17,1	1,4 ± 16,0	0,0555
Apo A-IV, mg/dl	-4,70 ± 10,32	1,00 ± 8,14	0,0260

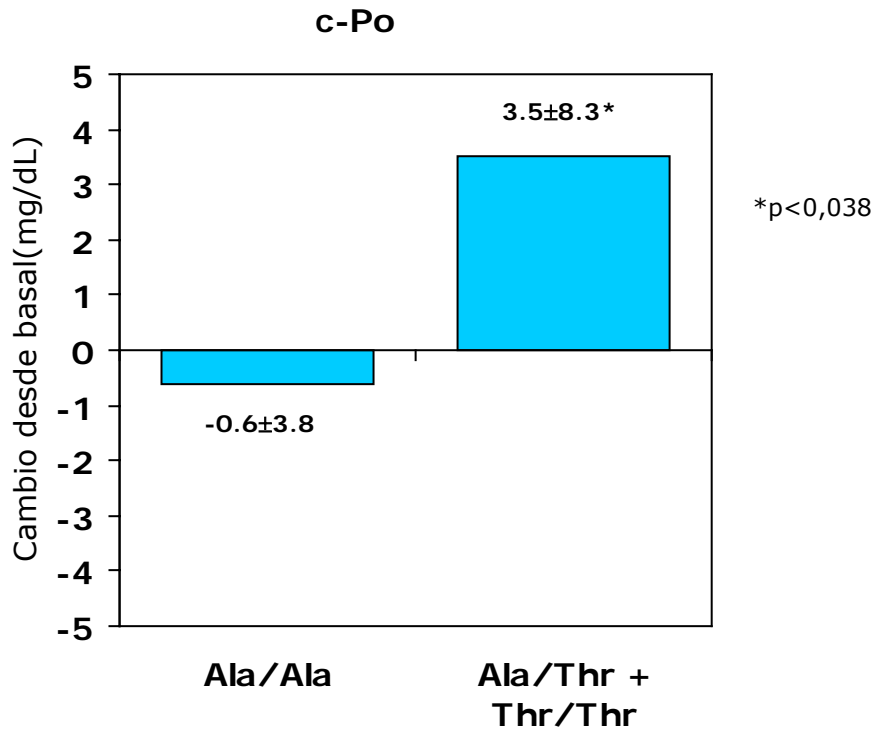
(n=11)	Fibra insoluble	c-Po	Valor p
%	-11,1 ± 39,6	12,9 ± 49,0	0,0304
Vit. A, µg/L	-26,0 ± 71,0	-30,4 ± 47,3	0,6637
%	-3,7 ± 12,3	-5,9 ± 9,4	0,4412
Vit. E, µg/dl	0,410 ± 1,474	0,222 ± 1,804	0,5213
%	4,2 ± 12,6	2,9 ± 13,8	0,5591

Media ± DE

También el consumo de c-Po produce en los portadores de la variante Thr del alelo una elevación significativa de 4,4 mg/dl (8%) en las concentraciones del cHDL (51,3 ± 10,7 mg/dl) comparada con aquellos que toman fibra insoluble (46,9 ± 5,5 mg/dl; p= 0,038). (Figura 15)

Figura 15: Cambios en las concentraciones del cHDL en función de los polimorfismos de la FABP2





Además, los portadores del polimorfismo variante Thr54 de la FABP2 que tomaron c-Po presentaron un aumento de 5,7 mg/dl (20%) en las concentraciones plasmáticas de apo A-IV comparado con las concentraciones observadas después del tratamiento con fibra insoluble ($24,67 \pm 5,88$ mg/dl vs $18,97 \pm 4,87$ mg/dl, respectivamente, $p<0,026$).

7.5.5.2. Genotipos de la Apo E y la Apo A-IV

En el grupo que presentan el genotipo E2 (5 individuos), la concentración plasmática de vitamina A fue significativamente más baja después del consumo de c-Po que después de tomar la fibra insoluble control ($461,6 \pm 172,9$ y $526,8 \pm 175,3$ $\mu\text{g/L}$, respectivamente, $p < 0,0008$).

Las variantes en la posición 360 y en la 347 de la apo A-IV no mostraron ninguna asociación con los cambios de los lípidos y de las apos observados después de los tratamientos.

7.6. Discusión

En el presente estudio, se han comparado los efectos de la fibra soluble, c-Po con los de una fibra insoluble utilizada como control sobre los factores lipídicos de riesgo CV en pacientes masculinos, afectados de cardiopatía isquémica que seguían una dieta baja en grasas saturadas y en colesterol. Los resultados indican que el tratamiento con las c-Po es más beneficioso que tomar una fibra insoluble y que estos efectos pueden ser modulados genéticamente.

En los participantes afectados de ECV que seguían una dieta baja en grasas saturadas y en colesterol, la incorporación de c-PO atenuó significativamente los niveles plasmáticos de triglicéridos en un -6,7%,

el cociente Apo B/Apo A-1 en un $-4,7\%$ e incrementó las concentraciones de Apo A-1 en un $+4,3\%$.

De hecho, el efecto hipotrigliceridemiante observado por el consumo de c-PO es aproximadamente la mitad de la reducción de triglicéridos (de un 10 a un 16%) que se produce con el tratamiento con estatinas, los fármacos hipolipemiantes, más utilizados actualmente o la misma reducción de triglicéridos producida por ezetimibe (7%), un fármaco hipocolesterolemiante de reciente aparición, que se asocia a las estatinas. Esta modesta reducción de los triglicéridos puede ser considerada en el tratamiento de pacientes hipertrigliceridémicos (Grundy et al.; 2004, De Backer et al.; 2003).

El balance entre las partículas pro-aterogénicas (Apo B) y de las antiaterogénicas (Apo A-1) representado por el cociente entre la Apo B/Apo A-1 en el plasma, ha sido considerado como el factor cardiovascular más importante como predictor de infarto de miocardio (Yusuf et al.; 2004).

Recientemente, Yusuf et al., en el estudio INTERHEART, que incluye 15.152 casos y 14.820 controles, analizó el efecto de los factores de riesgo que podrían ser modificables y que se asocian con el infarto de miocardio en 52 países. El aumento de cociente entre las Apo B/Apo A-1 es el factor de riesgo relacionado con el infarto agudo de miocardio más importante en todas las regiones geográficas estudiadas (Yusuf et

al.; 2004). En los casos que presentaban ECV tenían un 6% más elevado el cociente Apo B/Apo A-1 que los controles. El consumo de c-PO puede reducir un 5% este cociente, que podrá ser considerado una medida para mejorar estos nuevos marcadores de ECV (Yusuf et al.; 2004).

En 2006, el estudio AMORIS, con la participación de 98.722 hombres y 76.831 mujeres, un seguimiento de más de 10 años, ha mostrado que este cociente Apo B/ApoA-1 está relacionado con el riesgo de presentar un accidente cerebrovascular mortal, de forma similar con el riesgo de sufrir un infarto de miocardio (Walldius et al.; 2006).

De esta forma, el cociente Apo B/Apo A-1 también se propone como un sólido y específico marcador de todos los episodios isquémicos.

Por otro lado, el tratamiento con c-PO incrementa las concentraciones plasmáticas de cHDL en un +6,7% en comparación con la fibra insoluble control. Este hecho tiene relevancia clínica en los estudios de prevención secundaria, dado que las dietas bajas en grasas saturadas y en colesterol, indicadas para reducir los niveles de colesterol del plasma, reducen tanto el cLDL como el cHDL (Walldius et al.; 2006). Por lo tanto, estos resultados apoyan la utilización de c-PO para estabilizar y mantener las concentraciones plasmáticas de cHDL, como se recomiendan la ingesta de productos ricos en ácidos grasos monoinsaturados o el consumo moderado de alcohol (Ashen et al.; 2005). Asimismo, se han observado nuevos efectos beneficiosos sobre

los lípidos observados con el tratamiento con c-PO que son diferentes a los descritos con otros tipos de fibras solubles (Brown et al.; 1999). No obstante, aún no se conocen los mecanismos por los cuáles las c-Po modifican los lípidos, las lipoproteínas y las apo.

En el presente estudio, las c-PO no han demostrado ningún efecto hipocolesterolemiantes como se conoce para otros tipos de fibras solubles (Naumann et al.; 2006) y posiblemente, se pueda explicar por varias razones. En este estudio se ha utilizado una dosis baja, 10,5 g/día. En esta misma línea de argumentos, están los resultados de Sierra et al. (2002), que utilizando el mismo producto a dosis más elevadas (14 g/día), inducen reducciones significativas de las concentraciones de colesterol total y de cLDL en pacientes diabéticos tipo 2 (7% y 9%, respectivamente). Recientemente Chen et al.;(2006), utilizando dosis bajas, 8 g de fibra soluble de avena, tampoco demostraron efecto hipocolesterolemiantes.

Otro factor a considerar, es el nivel de colesterol plasmático al inicio del estudio, que ha demostrado tener un valor predictivo de la reducción de colesterol después del consumo de varias fibras solubles (Brown et al.; 1999). En este ensayo clínico, los pacientes tenían unas concentraciones de cLDL de 117,8 mg/dl de media y como máximo de 130 mg/dl. Estos bajos niveles podrían también explicar la falta de reducción de cLDL en el presente estudio. Esta información es complementaria con la de que los pacientes diabéticos tipo 2

participantes en el estudio de M Sierra presentaban al inicio del estudio niveles de cLDL de 150 mg/dl, de media (Sierra et al.; 2002). Estas diferencias en los niveles iniciales de cLDL pueden ser un factor que explique la mayor respuesta al tratamiento con c-PO que en los participantes en el presente estudio. Sería interesante estudiar los efectos de c-PO, a más altas dosis en individuos que presenten niveles plasmáticos de cLDL moderados o altos.

Por otro lado, el tratamiento con ambas fibras reduce significativamente el perímetro de la cintura pelviana, hecho que no había sido descrito con anterioridad. La incorporación de fibra puede reducir la grasa abdominal, considerándose como otro beneficio en la prevención cardiovascular (ATP III; 2001).

A pesar de que el número de pacientes en este estudio ha sido bajo, los portadores de la forma variante Thr54 de la FABP2 (11 individuos) presentan una elevación significativa, 4,4 mg/dl (8%) de cHDL después del tratamiento con c-PO, comparado con la fibra insoluble control.

De esta forma también se podría contribuir a la protección cardiovascular. La afinidad de la FABP2 por los ácidos grasos se regula por el polimorfismo del codón 54 de este gen (cambio de alanina por threonina). El alelo FABP2 Thr se asocia con los niveles de lípidos y de insulina en ayunas y especialmente en situación postprandial. De

confirmarse la influencia de este polimorfismo en otros estudios con una muestra más amplia de participantes, ello podría ser un signo de los individuos "respondedores" al tratamiento con fibra soluble.

Actuales recomendaciones sobre la ingesta de fibra (Shamliyan et al.; 2006) sugieren un incremento en la ingesta diaria a 20 – 30 g de fibra, particularmente de fibras solubles o viscosas entre 10 a 25 g/d, para conseguir un descenso más efectivo de cLDL y consecuentemente una reducción del riesgo CV. Quedaría por determinar si el tratamiento con una fibra soluble, como las c-Po, puede contribuir a estos efectos beneficiosos de la dieta. Sería interesante también, definir si estos beneficios podrían ser aditivos cuando se utilizase el tratamiento con c-Po combinado con estatinas y otros fármacos utilizados en la prevención secundaria de ECV.

Este estudio ha sido presentado y aprobado (noviembre 2006) para su publicación en la revista American Journal of Clinical Nutrition.(Ver anexo I)

7.7. Conclusiones

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir que en la prevención secundaria cardiovascular, las c-Po determinan un perfil lipídico más favorable que la fibra insoluble utilizada como control.

Asimismo, la acción de las c-Po puede ser modulada por el FABP2.

CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE TESIS

8. CONCLUSIONES DEL TRABAJO DE TESIS

De este trabajo de investigación realizado para evaluar los efectos de la fibra soluble c-Po, sobre los factores lipídicos de riesgo CV, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. Los resultados del metaanálisis indican que no existen demasiados estudios realizados con plantago ovata con suficiente valor metodológico para poder extraer conclusiones de evidencia científica elevada.
2. Los resultados obtenidos en este metaanálisis indican que la fibra soluble c-Po puede disminuir el colesterol total y el cLDL, aunque no son resultados contundentes, debido a la elevada heterogeneidad de los estudios seleccionados.
3. En prevención secundaria de la cardiopatía isquémica las c-Po inducen un perfil lipídico cardiovascular más protector que una fibra insoluble.
4. La fibra soluble c-Po incrementa los niveles de cHDL y reduce el cociente colesterol total/cHDL así como el cociente cLDL/cHDL en comparación con la ingesta de fibra insoluble.

5. La acción de las c-Po puede estar modulada por el gen de la FABP2.

PERSPECTIVAS

9. PERSPECTIVAS

Las guías americanas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y para reducir el colesterol plasmático recomiendan que el consumo de fibra total sea de 20 a 30 g al día, específicamente que la fibra soluble (o viscosa) aporte de 10 a 25 g al día (ATP III; 2001). Por lo tanto, será interesante determinar si las fibras solubles, como las c-Po aportarán beneficios cardiovasculares, especialmente en el marco actual de prevención secundaria, que se utilizarán en combinación con los tratamientos como las estatinas y otros fármacos indicados, a partir de los resultados de estudios más recientes (Grundy et al.; 2004; Moreyra et al.; 2005).

Sería interesante continuar en esta línea de investigación, sobre el efecto de las c-Po en los factores de riesgo CV, por el hecho de que, con estudios con más número de pacientes se pudiesen confirmar aspectos tan importantes como la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta al tratamiento con fibra.

Además, diseñar estudios para conocer en profundidad los mecanismos de acción de la fibra c-Po.

Otro aspecto a determinar sería el efecto del tratamiento preventivo con c-Po en pacientes con factores de riesgo CV, en el sentido de

conseguir un mejor control de los parámetros lipídicos plasmáticos. En función de los factores de riesgo y de los niveles basales de cLDL, los pacientes podrían ser tratados sólo con c-Po o bien unido a una estatina u otro tratamiento con acción hipocolesterolemia.

El papel de la fibra adquiere especial relevancia, dado que el tratamiento con fármacos hipocolesterolemiantes, como las estatinas, en algunos pacientes no provoca una reducción de cLDL (pacientes resistentes a las estatinas).

Actualmente la investigación de la fibra soluble c-Po, en su papel sobre los factores lipídicos de riesgo CV, permite conocer su eficacia sobre los marcadores intermedios de la enfermedad. Sin embargo, el punto clave sería llegar a conocer si el tratamiento con c-Po reduce la aparición de episodios cardiovasculares, tras un uso continuado a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFIA

Agren JJ. Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 31-5.

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Bloods levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346(15): 1113-8

Altman DG, Matthews JN. Statistics notes. Interaction 1: Heterogeneity of effects. *BMJ* 1996; 313(7055):486.

Anderson JW. Whole grains and coronary heart disease: the whole kernel of truth. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1459-60.

Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 472- 479.

Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular risk. *J Nutr* 1999; 129: 1457S-1466S.

Anderson JW. Dietary fibre, complex carbohydrate, and coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1995;11 (suppl G):55G-62G.

Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.

Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ. OmniHeart Collaborative Research Group. The effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294: 2455-2464.

Appel LJ, Moore TJ, Oberzanek E, et al. For the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24

Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 2005; 353:1252-60.

Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 995-1001.

Begg CB, Cho MK, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-639.

Bell LP, Hectorn KJ, Reynolds H, Hunninghake DB. Cholesterol-lowering effects of soluble-fiber cereals as part of a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:1020-6.

Bhargava A. Fiber intakes and anthropometric measures are predictors of circulating hormone, triglyceride, and cholesterol concentrations in the women's health trial. *J Nutr* 2006; 136: 2249-54.

Boekholdt SM, Thompson JF. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res* 2003; 44(6): 1080-93.

Bourdon I, Yokoyama W, Davis P, et al. Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with beta-glucan. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 55-63.

Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, de Alvaro F, de Santiago A, Gil A, Lobos JM, Maiques A, Marrugat J, Mauricio D, Rodríguez-Artalejo F, Sans S, Suárez C; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2005;17 (1): 19-33.

Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69 (1): 30-42.

Burkitt DP. Some disease characteristics of modern western civilization. *BMJ* 1973; 1:274-278.

Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Dietary fiber and disease. JAMA 1974; 229(8): 1068-74.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet 1989; 2:757-61.

Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, PittB, Bruschke AV, Hoen H, Furberg Cd, Mancini GB. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. Circulation 1995;92: 2419-25.

Castro IA, Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. Am J Clin Nutr 2005; 82: 32- 40.

Catignani GL, Bieri JG. Simultaneous determination of retinol and -tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. Clin Chem 1983; 29: 708-712.

Chen J, He J, Wildman RP, Reynold K, Streiffer RH, Whelton PK. A randomized controlled trial of dietary fiber intake on serum lipids. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 62-8.

Cheng HH, Lai MH. Fermentation of resistant rice starch produces propionate reducing serum and hepatic cholesterol in rats. J Nutr 2000; 130(8): 1991-5.

Cohen J. Statistical power analysis for the behaviour sciences (2nd ed) Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1988

Cohen J, A power primer. Psychological Bulletin 1992; 112: 155-159

Corella D, Guillen M, Saiz C, Portoles O, Sabater A, Folch J, Ordovás JM. Association of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. J Lipid Res 2002; 43: 416-427.

Cummings JH. Beatty ER, Kingman SM. Digestion and physiological properties of resistant starchin the human large bowel. Br J Nutr 1996; 75:733-747.

Cummings JH. Dietary fiber. Br med Bull 1981; 37: 65-70.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen R, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force on European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen R, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force on European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Adaptación Española. Clin Invest Arterioscl 2005;17: 19-33.

De Lorgeril M., Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J Mamelie N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study The Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99:779-785.

Eastwood MA, Passmore R. Dietary fibre. Lancet 1983; 2: 202-6.

Englyst NH, Cummings JH: Non-starch polysaccharides (dietary fiber) and resistant starch. Adv Exp Med Biol 1990; 270:205-225.

Englyst NH, Quigley ME, Hudson GJ. Definition and measurement of dietary fiber. Eur J Clin Nutr 1995; 49 (Suppl.3): S48-S62.

Erkkila AT, Lichtenstein AH. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? J Cardiovasc Nurs 2006; 21: 3- 8.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Aros F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 145(1): 1- 11.

European Heart Network's nutrition Expert Group-Food, Nutrition and cardiovascular disease prevention in the European Region: Challenges for the New Millennium. Brussels: European Heart Network; 2002.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA 1993; 269: 3015-23.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

Favier JC, Ripert JJ, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général Des Aliments. INRA et CIQUAL, 1995.

Fernandez ML. Distinct mechanisms of plasma LDL lowering by dietary fiber in the guinea pig: specific effects of pectin, guar gum, and psyllium. J Lipid Res 1995; 36(11): 2394-404.

Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 35-40.

Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1145-59.

Food and Nutrition Board (FNB), Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). 2002. En Internet: <http://books.nap.edu/books/0309085373/html>

Food and Drug Administration (FDA) news. P04-100, November 1, 2004.

Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill)

strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. BMJ 2004;329(7480):1447-50.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifugation. Clin Chem 1978; 18; 499-502.

Fuentes F, López-Miranda J, Sanchez E, Sanchez F, Paez J, Paz-Rojas E, Marín C, Gómez P, Jiménez-Pereperez J, Ordovás JM, Pérez-Jiménez F. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. Ann Intern Med 2001; 134 (12):1115-9.

Glore SR, Van Treeck D, Knehans AW, Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review. J Am Diet Assoc 1994; 94:425-36.

Gordon T. The diet-heart idea: outline of a history. Am J Epidemiol 1988; 127:220-225.

Grundy SM, Cleeman JJ, Bairey Merz N, Brewer Jr B, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith Jr SC, Stone NJ for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 2004; 44:720-32.

Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr., Hill M, Houston-Miller N, Kannel WB, Krauss R, Krumholz HM, Lauer RM, Ockene IS, Pasternak RC, Pearson T, Ridker PM, Word D. Prevention conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: writing group I. Circulation 2000; 101: E3-11.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354:447-55.

Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. Boston: Academic Press, 1985.

Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz IJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295 (6):655-66.

Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002; 287 (14):1815-21.

Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA 2002; 288: 2569-2578.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, D.C: National Academy Press; 2002.

Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Study. Am J Clin Nutr 1998; 68: 248-257.

Jadad AR, Moore RA, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Int J Technol Assess Health Care. 1996; 12: 195-208

Jenkins DJA, Kendall CWC, Faulkner DA, Nguyen T, Kemp T, Marchie A, Wong JM, de Souza R, Emam A, Vidgen E, Trautwein EA, Lapsley KG, Holmes C, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW, Singer W. Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 2006; 83: 582-91.

Jenkins DJ, Marchie A, Augustin LS, Ros E, Kendall CW. Viscous dietary fibre and metabolic effects. Clin Nutr Suppl 2004;1 (2):39-49.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama* 2003; 290(4): 502-10.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, Vidgen E, Parker T, Faulkner D, Mehling CC, Garsetti M, Testolin G, Cunnane SC, Ryan MA, Corey PN. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 834-839.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V. Viscous fiber, health claims, and strategies to reduce cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:401-402.

Jenkins JD, Kendall CWC, Axelsen M, Augustin LSA, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibers, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:49-56.

Joint FAO/WHO Expert Consultation: carbohydrates in human nutrition. Geneva. Food and Agriculture Organization, World Health Organization 1998, (FAO Food and Nutrition paper .66).

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. III. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50.

Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and risk of coronary artery disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.

Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson J. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 16th Ed. McGraw-Hill, New York, 2005.

Kato H, Tillotson J, Nichamen MZ, Rhoads GG, Hamilton HB. Epidemiologic studies of coronary heart disease, stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: serum lipids and diet. *Am J Epidemiol* 1973; 97:372-385.

Kesaniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apolipoprotein E phenotype. *J Clin Invest* 1987; 80: 578-81.

Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1980.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292 (12):1433-9.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kri-Etherthon P, Goldberg IJ, Kotchen KA, Lichtenstein AH, Match WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosset J, St Jeor S, Suttie J, Tibble DL, Bazzarre TL. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Comité of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-2299.

Kris-Etherton PM, Etherton T, Carlson J, Gardner C. Recent discoveries in inclusive food-based approaches and dietary patterns for reduction in risk for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 397-407.

Kris-Etherton PM, Krummel D, Russell ME, et al. The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease. *J Am Diet Assoc* 1988; 88:1373-400.

Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med* 1985; 312: 811-8.

Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults, *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1185-94.

Lee SC, Prosky L. Perspectives on new dietary fiber definition. *Cereal Foods World*, 1994; 39: 767-768.

Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Kuller LH, Tracy RP, Siscovick DS. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77 (2):319-25.

Levin EG, Miller VT, Muesing RA. Comparison of psyllium hydrophilic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1990, 150: 1822-1827.

Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47: 1661-7.

Liu S. Whole-grain foods, dietary fiber, and type 2 diabetes: searching for a kernel of truth. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):527-9.

Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willet WC, Buring JE. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:922-928.

Liu S, Stamfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willet WC. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 412-419.

Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML. Dietary fiber, weight gain and cardiovascular risk factors in young adults. *JAMA* 1999; 282: 1539-1546.

Maciejko JJ, Brazg R, Stah A, Patil S, Rubenfire M. Psyllium for the reduction of cholestyramine-associated gastrointestinal symptoms in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Arch Fam Med* 1994; 3: 955-60.

Martínez-González MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* 2002; 41:153-160.

Martínez-Tome M, Murcia MA, Frega N, Ruggieri S, Jiménez AM, Roses F, Parras P. Evaluation of antioxidant capacity of cereal brans. *J Agric Food Chem* 2004;52 (15):4690-9.

McGill HC. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:2664-2702.

Meseguer Soler I, Martínez Para MC, Farre Rovira R. La fibra alimentaria (I). Definición, propiedades y composición. *Med Clin (Barc)* 1997;109 (16):641-4.

Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-1194.

Moreyra A, Wilson AC, Korayan A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatina in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1161-1166.

Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J* 2005;19 (12):1602-16.

Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98(2A): 2H-15H.

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108 (14): 1664-72.

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108 (15): 1772-8.

National Center for Health Statistics and the American Heart Association. Facts about cardiovascular disease. *Circulation* 1992;85: A103 (abstr).

Naumann E, van Rees AB, Onning G, Oste R, Wydra M, Mensink RP. Beta-glucan incorporated into a fruit drink effectively lowers serum LDL-cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 601-5.

Noshiro M, Okuda K. Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding human cholesterol 7- α -hydroxylase. *FEBS Lett* 1990; 268: 237-240.

Ordovás JM. Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (2): 443S-446S.

Ordovás JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15: 101-108.

Ordovás JM. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins. *Proc Nutr Soc* 2004;63 (1):145-52.

Ordovás JM, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Couture P, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker KL. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106(18): 2315-21.

Ostos MA, Recalde D, Baroukh N, Callejo A, Rouis M, Castro G, Zakin MM. Fructose intake increases hyperlipidemia and modifies apolipoprotein expression in apo AI-CIII-AIV transgenic mice. *J Nutr* 2002; 132: 918-923.

Panagiotakos DB, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, Stefanadis C. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition* 2006; 22(7-8):722-30.

Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genetics and nutrition. *Clin Nutr* 2003;22 (5):429-35.

Pedersen TR, and the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344 (8934):1383-9.

Plan Integral de la Cardiopatía isquémica 2004-2007. Ministerio de Sanidad y Consumo 2003.

Ratckowsky DA, Evans MA, Allderdge JR. eds. Cross-over experiments: Design, analysis and application. (Statistics: Textbooks and Monographs, 135. New York: Dekker, M; 1993

Rimm E, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willet WC. Vegetable, fruits and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. JAMA 1996; 275: 447-451.

Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, et al. Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. JAMA 1992; 267: 3317-3325.

Roberfroid M, Gibson GR, Delzenne N. The biochemistry of oligofructose, a non-digestible fiber: an approach to calculate its colonic value. Nutr Rev 1993; 51: 137-147.

Roberfroid M. Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. Crit Rev Food Sci Nutr 1993; 33 (2): 103-148.

Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey-Calero J. Factores de riesgo clásicos y "emergentes": implicaciones para la investigación y la prevención. Clin Invest Arteriosclerosis 2001; 13 (supl1): 15-22.

Roy S, Vega-López S, Fernández ML: Gender and hormonal status affect the hypolipidemic mechanism of dietary soluble fiber in guinea pigs. J Nutr 2000; 130: 600-607.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335 (14): 1001-9.

Sacks FM, Svetky LP, Vollmer WM, et al. For the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.

Schnecman B. Building scientific consensus: the importance of dietary fiber. Am J Clin Nutr 1999; 69 (1): 1.

Serra-Majen L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutr Rev 2006; 64(2 Pt 2): S27-47.

Shamliyan TA, Jacobs DR Jr, Raatz SK, Nordstrom DL, Keenan JM. Are your patients with risk of CVD getting the viscous soluble fiber they need?. J Fam Pract 2006; 55: 761-9.

Sierra M, García JJ, Fernández N, Diez MJ, Calle AP. Farmafibra Group. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 830-842.

SigurdssonG Jr, Gudnason V, Sigurdsson G, Humphries SE. Interaction between a polymorphism of the apo A-I promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apo A-I. Arterioscler Thromb 1992; 12(9): 1017-22

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N engl J Med 2000; 343:16-22.

Stephen AM, Cummings JH. Mechanism of action of dietary fibre in the human colon. Nature 1980; 284 (5753): 283-4.

Tai ES, Demissie S, Cupples LA, et al. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipids levels: the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22(5): 805-10.

The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339 (19):1349-57.

Titgemeyer EC, Bourquin LD, Fahey GC, Garleb KA. Fermentability of various fiber source by human fecal bacteria *in vitro*. Am J Clin Nutr 1991; 5:1418-1424.

Trautwein EA, Kunath-Rau A, Erbersdobler HF. Increment fecal bili acid excretion and changes in the circulating bile acid pool are involved in the hypocholesterolemic and gallstone-prevention actions of psyllium in hamsters. J Nutr 1999; 129: 896-902.

Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G,

Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martínez-García C, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Dorronsoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005; 330(7498): 991.

Trowell H. Dietary fiber and coronary heart disease. *Eur J Clin Biol Res* 1972; 17: 345-349.

Trowell HC, Burkitt DP, eds. *Western diseases: their emergente and prevention*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1981.

Truswell AS. Dietary fibre and plasma lipids. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(suppl):S105-9.

U.S. Department of health and human services. Food and Drug Administration. Food labelling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease. Final rule. *Federal Register* 1997: 28234-45.

U.S. Department of health and human services. Food and Drug Administration. Food labelling: health claims; soluble fiber from certain foods and coronary heart disease. Final rule. *Federal Register* 1998: 8103-21.

US Preventive Task Force. *Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989.

Van Bennekum AM, Nguyen DV, Schulthess G, Hauser H, Phillips MC. Mechanisms of cholesterol-lowering effects of dietary insoluble fibres: relationships with intestinal and hepatic cholesterol parameters. *Br J Nutr* 2005; 94: 331-7.

Vega-López S, Vidal-Quintanar RL, Fernandez ML. Sex and hormonal status influence plasma lipid responses to psyllium. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:435-441.

Verschuren MWN, Jacobs DR, Bloemberg PM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ,

Nedelijkovic S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 275: 131-136.

Villar F, Banegas JR, de Mata J, Rodríguez-Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid. Ergon, 2003.

Visvikis-Siest S, Marteau JB. Genetic variants predisposing to cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2006;17(2):139-51

Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apo A-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Internal Med* 2006; 259:259-266.

Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; 261: 1998-2004.

Wolever TMS, Jenkins DJA, Mueller S. Psyllium reduces blood lipids in men and women with hyperlipidemia. *Am J Med Sci* 1994a; 307: 269-273.

Wolever TMS, Jenkins DJA, Mueller S. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am J Clin Nutr* 1994b; 59: 1055-1059.

Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-43.

Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69 (4):632-46.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.

ABREVIACIONES

ABREVIACIONES:

ALA:	Acido linolénico
Apo:	Apolipoproteína.
CETP:	Proteína transferidora de ésteres de colesterol.
cHDL:	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
cLDL:	Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
c-Po:	Cáscaras de Plantago ovata.
cVLDL:	Colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad.
DE:	Desviación estándar.
DHA:	Acido Docosaheptaenóico.
ECV:	Enfermedad cardiovascular.
EE:	Error estándar.
EPA:	Acido eicosapentaenóico.
FABP:	Fatty acid binding protein.
FDA:	Food and Drug Administration.
FOS:	Fructooligosacáridos
PCR:	Polimerase chain reaction
PPAR:	Receptor nuclear del activador del proliferador de los peroxisomas.
s-PO:	Semillas de Plantago ovata.

**ANEXO I: ARTÍCULO APROBADO
PARA PUBLICACIÓN EN AJCN .**

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g smithi S=6 2/16/07 13:02 Art: 23530

Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease¹⁻³

AQ: 1 Rosa Solà, Gemma Godàs, Josep Ribalta, Joan-Carles Vallvé, Josefa Girona, Anna Anguera, M^aAdoración Ostos, Delia Recalde, Juliana Salazar, Muriel Caslake, Francisco Martín-Luján, Jordi Salas-Salvadó, and Lluís Masana

ABSTRACT

Background: New dietary strategies to reduce cardiovascular disease (CVD) risk include the addition of fiber to the diet. The effect of soluble-fiber consumption derived from *Plantago ovata* husk on lipid risk factors in patients with CVD is unknown.

Objective: We compared the effects of soluble fiber (*P. ovata* husk) with those of insoluble fiber (*P. ovata* seeds) on plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (apo) concentrations within a CVD secondary prevention program.

Design: In a randomized, crossover, controlled, single-blind design, 28 men with CVD (myocardial infarction or stable angina) and an LDL-cholesterol concentration ≤ 3.35 mmol/L consumed for 8 wk, under controlled conditions, a low-saturated-fat diet supplemented with 10.5 g *P. ovata* husk/d or 10.5 g *P. ovata* seeds/d. Fasting plasma lipid concentrations and polymorphisms of genes involved in lipid metabolism, such as apo A-IV, apo E, and fatty acid-binding protein, were measured.

Results: Plasma triacylglycerol decreased (6.7%; $P < 0.02$), the ratio of apo B 100 to apo A-I decreased (4.7%; $P < 0.02$), and apo A-I increased (4.3%; $P < 0.01$) in the *P. ovata* husk consumers. Compared with the intake of insoluble fiber, the intake of *P. ovata* husk increased HDL-cholesterol concentrations by 6.7% ($P = 0.006$) and decreased the ratio of total to HDL cholesterol and of LDL to HDL cholesterol by 10.6% ($P = 0.002$) and 14.2% ($P = 0.003$), respectively.

Conclusion: In the secondary prevention of CVD, *P. ovata* husk intake induces a more beneficial effect on the cardiovascular lipid risk-factor profile than does an equivalent intake of insoluble fiber. *Am J Clin Nutr* 2007;85:000–000.

KEY WORDS Dietary fiber, *Plantago ovata* (Ispaghula husk), psyllium, secondary prevention of cardiovascular disease, blood lipids, low saturated fat, FABP2 gene, apo A-IV gene, apo E gene, polymorphism

INTRODUCTION

Dietary fiber intake may reduce the risk of cardiovascular disease (CVD) (1). Consumption of diets high in fiber reduces the risk factors of CVD by acting, in part, on plasma lipid concentrations (2). Numerous studies have shown that soluble fibers are more effective in lowering blood cholesterol than are insoluble fibers (2–4).

Current advice is to increase the amount of dietary fiber, specifically of soluble (viscous) fiber, to 10–25 g/d to more effectively lower cholesterol concentrations (5, 6). Thus, an increased soluble fiber intake, within a therapeutic lifestyle, takes on an essential modality in the clinical management of CVD risk reduction (6–8). *Plantago ovata* husk is a source of natural, concentrated, soluble fiber obtained from the outer membranous green envelope of the *P. ovata* seed. *P. ovata* husk and *P. ovata* seeds, the latter often used as a source of control insoluble fiber, are well-accepted, safe, and effective bulk laxatives.

Differences in genetic background are known to affect lipid metabolism and the response to diet (9). Identifying common variations in genes involved in the intestinal absorption of lipids and, hence, in the dietary response to *P. ovata* husk is an attractive goal. These genes would include those affecting apolipoprotein (apo) (9–12) A-IV (9), apo E (10, 11), and fatty acid-binding protein (FABP2) (12).

The present study was completed before the results of recent clinical trials were assessed for their global implications concerning cholesterol management in the secondary prevention of CVD (7). The purpose of our study was to compare, in a crossover design protocol, the effects of soluble *P. ovata* husk fiber and an equivalent insoluble fiber as therapeutic measures in combination with a diet low in saturated fat and cholesterol. The target variables were plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in patients with

¹ From the Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, Hospital Universitari de Sant Joan, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, IRCIS, Reus, Spain (RS, GG, JR, J-CV, JG, JS, and LM); Research Department Madaus SA, Barcelona, Spain (AA); Unitat d'Expressió des Genes Eucariotes, Institut Pasteur, Paris, France (MAO); the Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Miguel Servet-I+CS, Spain (DR); the Department of Vascular Biochemistry, Queen Elizabeth Building, Glasgow Royal Infirmary University NHS Trust, Glasgow, United Kingdom (MC); Servei d'Atenció Primària Reus-Altebrat, Institut Català de la Salut, Reus, Spain (FM-L); Unitat de Nutrició Humana, Hospital Universitari de Sant Joan, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, IRCIS, Reus, Spain (JS-S).

² Supported by FIS (PIO21307) and Network Carlos III (C03/08). Financial and logistic support was provided by Madaus SA, Barcelona, Spain.

³ Reprints not available. Address correspondence to R Solà, Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, Hospital Universitari de Sant Joan, Facultat de Medicina, Universitat Rovira i Virgili, IRCIS, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. E-mail: rosa.sola@urv.cat.

Received July 18, 2006.

Accepted for publication November 9, 2006.

ba1t3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g	smithl	S=6	2/16/07	13:02	Art: 23530	Input-bam
--	--------	-----	---------	-------	------------	-----------

2

SOLÀ ET AL

established coronary heart disease and with plasma LDL-cholesterol concentrations ≤ 3.35 mmol/L (130 mg/dL). The potential interactions with genes involved in the response to dietary fiber therapy were explored as well.

SUBJECTS AND METHODS

Patients

Adult men with ischemic heart disease (myocardial infarction and stable angina) were selected from among those attending the University Hospital Sant Joan, Reus, Spain. We contacted those outpatients who were currently not receiving any hypolipidemic drug therapy.

Eligible patients were those with fasting plasma LDL-cholesterol concentrations ≤ 3.35 mmol/L (130 mg/dL) and triacylglycerol concentrations ≤ 2.84 mmol/L (250 mg/dL). The subjects were <75 y of age, were clinically stable, and had no medical or social conditions that would impair their ability to participate in the trial. Patients being treated with antiplatelet drugs ($n = 28$), β blockers ($n = 12$), calcium-channel-blocking drugs ($n = 6$), angiotensin-converting enzyme inhibitors ($n = 6$), nitrates ($n = 7$), and diuretics ($n = 3$) were included. Neither the drugs that the patients were receiving nor the doses of the drugs were altered during the study. There was no evidence of alcohol, tobacco, or recreational-drug abuse.

The criteria for exclusion, derived from the medical history and a complete physical examination, were diabetes mellitus, congestive heart failure, renal insufficiency, thyroid or other endocrine disease, blood pressure >140 (systolic)/90 (diastolic) mm Hg, and the current use of lipid-lowering drugs. Of 50 eligible patients, 31 met the inclusion criteria and were randomly assigned to 2 different dietary supplement sequences. There was no monetary inducement to participate in the trial.

The study was approved by the Clinical Research Ethical Committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus and by the Spanish Agency for Drug Monitoring. The study protocol was fully explained to the patients and they gave their written informed consent on enrollment.

Study design

F1

In a controlled, single-blind, crossover study (Figure 1) consisting of a 4-wk dietary adaptation period, the patients were randomly assigned to 2 different fiber-supplement periods of 8 wk each (4, 13). We incorporated a washout period of 8 wk between the first and second periods of the study to test possible interactions between treatment and sequence order (carryover effect).

The participants were randomly assigned, per a computer-generated random number sequence, to consume either the *P. ovata* husk or an equivalent amount of insoluble fiber (Figure 1). Allocation was concealed in sealed study folders that were held in a central, secure location until informed consent had been obtained. The dietitian who scheduled the study visits and the laboratory personnel responsible for the analyses were blinded to the patient-group assignment.

The patients attended the outpatient clinic, where a full clinical history was recorded and anthropometric measurements were made. To reinforce the dietary requirements of the study, each subject received expert dietary counseling from the dietitian twice during the adaptation period and at weeks 4, 8, 12, 16, 20,

and 24 of the study. Blood was extracted for laboratory measurements, as described below.

Diet and fiber treatments

Since the time of their CVD diagnosis, all patients had been advised to follow a low-fat diet. From the start of the adaptation period of the present trial, the subjects consumed the recommended low-fat diet and cholesterol under strictly controlled conditions in which compliance was assessed by a research dietitian.

The diet was isocaloric and contained 30% of total energy as fat ($<7\%$ of energy as saturated fatty acids) and <300 mg cholesterol daily. The diet followed the consensus recommendations of several expert committees for the prevention of CVD (5–8, 14). On weekdays, lunches were prepared by the nutrition research kitchen of the Sant Joan University Hospital and were consumed in the hospital's restaurant. All breakfasts, dinners, and weekend lunches were consumed on the premises under the supervision of the research dietitian. Three-day food records (a total of 7 records per patient) were maintained to monitor dietary compliance during the study. The nutrient composition of the diet was calculated with the Répertoire Général Des Aliments database (15).

P. ovata husk (Plantaben; Madaus SA, Barcelona, Spain) is manufactured as a palatable orange-flavored, sugar-free product. The insoluble fiber used as control additive was hemicellulose and lignin klason obtained from *P. ovata* seeds (Madaus SA). The 2 products are obtained from the same *P. ovata* plant; *P. ovata* husk consisted of only the epidermis and collapsed adjacent layers removed from the dried ripe *P. ovata* seeds.

The patients received three 5-g sachets daily, of which $\approx 70\%$ (3.5 g) was the soluble fiber (test additive) or an equivalent insoluble fiber (control additive). The patients were instructed to mix each sachet of soluble fiber in 150 mL water or, in the case of the insoluble fiber, to consume it directly with a spoon if convenient. In both cases, the participants were encouraged to drink 250 mL water. The sachets were consumed 15 min before the 3 main meals.

In each treatment period, the sachets were provided before the start and in the middle (at 4 wk) of each of the 2 periods. Compliance was monitored by interviewing the patients and counting the unopened sachets returned at each follow-up visit. We defined noncompliance as any deviation from instructions of $>20\%$ regarding diet and fiber supplement consumption.

Safety

Information on adverse events possibly related to the supplement products was solicited at each visit to the clinic during the dietary supplement period. The patients were asked an open-ended question regarding any unusual symptoms, or discomfort, or side effects such as more defecation, bloating, flatulence, fullness, or any other events over the previous 4 wk.

We evaluated vitamin and mineral salt status before and after treatment to monitor any potential adverse effects of *P. ovata* husk or of the control insoluble fiber. Serum analyses included magnesium, iron, ferritin, hemoglobin, calcium, prothrombin time (as indirect measure of vitamin K status), and vitamins A and E.

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07gsmithlS=62/16/0713:02Art: 23530Input-bam

PLANTAGO OVATA HUSK AND PLASMA LIPID RISK FACTORS

3

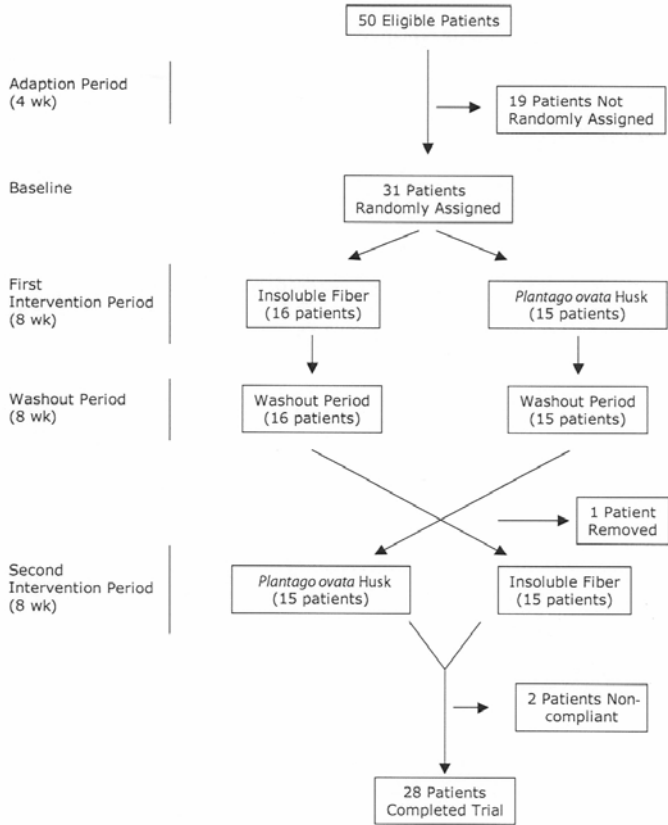


FIGURE 1. Study flow.

Laboratory measurements

Blood was drawn from each patient after an overnight fast. To reduce intraindividual day-to-day variability, the blood sampling was performed on 2 separate days before (days -32 and -30) and at the end of the adaptation period (days -4 and -2). The measurements were recorded as baseline values. Additional blood samples were obtained at the beginning and at the end of each supplement period.

Plasma total cholesterol and triacylglycerol concentrations were measured with enzymatic kits (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) adapted for a Cobas Mira centrifugal analyzer (Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland) with Precilip EL and Precinorm (Boehringer Mannheim) as quality controls. Immunoturbidimetry was used for the measurement of apo A-I and apo B with the use of specific antiserum purchased

from Boehringer Mannheim. Apo A-IV was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (16).

HDL cholesterol was measured subsequent to the precipitation of the apo B-containing lipoproteins by using polyethylene glycol (Immuno AG, Vienna, Austria). LDL was calculated by using the Friedewald algorithm [LDL-cholesterol = total cholesterol - (triacylglycerols/2.2 + HDL cholesterol)] (17). The interassay CVs ranged from 2.5% to 3.0% for total plasma cholesterol, 2.4% to 3.1% for HDL cholesterol, and 2.6% to 4.8% for total plasma triacylglycerols.

Vitamins A and E were determined with an HPLC system (model 1050; Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) equipped with an ultraviolet-visible detector. Retinol acetate and tocopherol acetate were used as internal standards. The column used was a Spherisorb ODS (125 × 4 mm, 5 μm), and the mobile phase

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g | smithi | S=6 | 2/16/07 | 13:02 | Art: 23530 | Input-bam

4 SOLÀ ET AL

TABLE 1
Characteristics of the patients at baseline and after the 2 fiber-treatment periods¹

	Baseline	Po husk	Insoluble fiber	p ²
Age (y)	61.4 ± 8.6 ³	—	—	—
Weight (kg)	77.30 ± 8.70	77.35 ± 9.46	76.98 ± 9.15	0.24
BMI (kg/m ²)	28.22 ± 3.18	28.24 ± 3.49	28.16 ± 3.32	0.54
Waist circumference (cm)	95.3 ± 3.0	93.6 ± 6.1	93.3 ± 3.2	0.61
WHR	0.962 ± 0.057	0.940 ± 0.053	0.940 ± 0.055	1.00
SBP (mm Hg)	123.3 ± 10.0	125.4 ± 9.6	125.4 ± 8.5	1.00
DBP (mm Hg)	79.8 ± 8.1	79.5 ± 7.0	78.1 ± 7.1	0.31

¹ n = 28. Po, *Plantago ovata*; insoluble fiber is *P. ovata* seeds; WHR, waist-to-hip ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. There were no significant differences between the means of all variables at the start of each of the 2 fiber-treatment periods by paired *t* test.

² Po husk compared with insoluble-fiber treatment by using paired *t* test.

³ $\bar{x} \pm SD$ (all such values).

was methanol:water (100% for vitamin E and 98% for vitamin A) (18).

Gene polymorphisms

The apo A-IV variants Gln360His and Thr347Ser were genotyped by polymerase chain reaction with the following primers: forward, 5'-GCT TCC TGG AGA AGG ACC TGA GGG ACA AGG-3'; and reverse, 5'-CAT CTG CAC CTG CTC CTG CTG CTG CTC CAG-3'. A mismatch in the reverse primer forced a PvuII restriction site that allows detection of the 360 variant. The 347 variant was determined by digestion with the Hinf-I restriction enzyme.

The FABP2 Ala54Thr variant was genotyped with the following primers: forward, 5'-ACA GGT GGT AAT ATA GTG AAA AG-3'; and reverse, 5'-TAC CCT GAG TTC AGT TCC GTC-3' followed by restriction with HhaI.

The primers used for apo E genotype determination were as follows: forward, 5'-ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC3'; and reverse, 5'TAA GCT TGG GCA CGG CTG TCC AAG GA3'. Digestion was with HhaI.

Statistical analyses

All lipid values represent the mean of measurements conducted on 2 separate days. Descriptive values are expressed as means ± SDs. The analyses were made according to a crossover design (19). The statistical analyses included paired *t* tests for the comparison of anthropometric measures and biochemical and lipid concentrations in response to treatment and treatment sequence for a 2-period crossover design and by chi-squared test for categorical variables. The possible interaction between the treatments and the treatment sequence (carryover effect) and the differences between the means at the start of each of the 2 fiber treatment periods was also tested by paired *t* tests. All analyses were performed with the SPSS package (version 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTS

Characteristics of patients

The subjects were recruited from September 2002 to February 2003, during which time 50 patients were considered eligible. Of these, 19 were excluded because they did not meet the lipid criteria at the end of the adaptation period. The flow of patients throughout the study is depicted in Figure 1. Of the 31 patients

recruited, 1 withdrew for personal reasons after the first dietary supplement period, and 2 were excluded for noncompliance. Thus, 28 men (age: 61.4 ± 8.6 y; range: 48–70 y) completed both periods of the study.

The baseline characteristics of the 28 patients who completed the 2 treatment periods are presented in Table 1. Of the 28 men, 26 had survived a myocardial infarction and 2 had had stable angina. Individual treatments remained essentially unchanged throughout the study.

Dietary and fiber treatments, compliance, and body weight

The nutrient content of the patients' current diet is shown in Table 2. The composition was similar to that of the prescribed diet; except for the intake of polyunsaturated fatty acids, which was lower than that recommended (4.2% compared with <7%; *P* < 0.01). Compliance with the diet and treatments was excellent (92% for insoluble fiber and 90% for *P. ovata* husk supplements). No significant differences in compliance were observed between the 2 fiber-supplement groups.

Body weight was stable throughout the 2 treatment periods (Table 1). Both fibers produced a significant reduction in waist circumference (93.6 ± 6.1 cm in the *P. ovata* husk period and 93.3 ± 3.2 cm in the insoluble-fiber period) compared with baseline (95.3 ± 3.0 cm; *P* < 0.01). The waist-to-hip ratio decreased significantly (0.94 ± 0.05 in both fiber periods) from baseline (0.96 ± 0.05; *P* < 0.01).

Effects on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins

Lipid values before and after the 8-wk treatment periods, and the different effects of the treatments, are presented in Table 3. No carryover effect between the periods was observed. *P. ovata* husk intake significantly decreased the plasma triacylglycerol concentration by −0.17 mmol/L (−6.7%; *P* < 0.02) and the ratio of apo B to apo A-I (apo B:apo A-I) by −0.04 (−4.7%; *P* < 0.02) and increased the apo A-I concentration by 0.05 g/L (4.3%; *P* < 0.01).

Conversely, insoluble fiber intake increased plasma concentrations of total cholesterol by 0.18 mmol/L (3.8%; *P* < 0.05), plasma concentrations of LDL cholesterol by 0.25 mmol/L (8.5%; *P* < 0.01), plasma concentrations of apo A-I by 0.04 g/L (3.0%; *P* < 0.01), the ratio of total to HDL cholesterol in plasma by 0.41 (8.7%; *P* < 0.01), and the ratio of LDL to HDL cholesterol in plasma by 0.41 (14.0%; *P* < 0.01) and decreased the

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g smithi S=6 2/16/07 13:02 Art: 23530 Input-bam

PLANTAGO OVATA HUSK AND PLASMA LIPID RISK FACTORS

5

TABLE 2
Composition of prescribed and observed diets of the patients at 8 wks of the study¹

	Prescribed	Po husk observed	Insoluble fiber observed	p ²
Energy (kcal/d)	1990 ± 543 ³	1989 ± 442	1989 ± 443	0.99
Protein (% of energy)	19.4 ± 3.4	18.5 ± 3.4	18.5 ± 3.5	0.99
Total carbohydrates (% of energy)	46.5 ± 6.7	45.5 ± 5.7	45.5 ± 5.8	0.99
Fiber (g/d)	20.5 ± 5.3	20.7 ± 5.0	20.8 ± 5.1	0.83
Total fat (% of energy)	30.7 ± 4.4	31.7 ± 4.4	31.6 ± 4.5	0.96
PUFA (% of energy)	5.2 ± 0.9	4.2 ± 0.9	4.1 ± 1.1	0.76
MUFA (% of energy)	15.3 ± 3.1	15.8 ± 3.1	15.3 ± 3.2	0.62
SFA (% of energy)	8.8 ± 1.1	8.4 ± 2.1	8.4 ± 2.4	1.00
Cholesterol (mg/d)	156.0 ± 128.3	146.4 ± 130.1	147.0 ± 132.2	0.62

¹ n = 28. Patients followed a crossover design protocol for the 2 fiber treatments. Po, *Plantago ovata*; insoluble fiber is *P. ovata* seeds; SFA, saturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids. There were no significant differences between the means for all variables at the start of each of the 2 fiber-treatment periods by paired *t* test.

² Comparison of dietary compliance in the 2 treatments groups by paired *t* test.

³ $\bar{x} \pm$ SD (all such values).

HDL-cholesterol concentration by -0.03 mmol/L (-3.3% ; $P < 0.05$).

Compared with the insoluble fiber supplement, the *P. ovata* husk supplement increased HDL-cholesterol concentrations by 6.7% ($P: 0.006$), decreased the ratio of total to HDL cholesterol by 10.6% ($P: 0.002$), and decreased the ratio of LDL to HDL cholesterol by 14.2% ($P: 0.003$).

Safety evaluation

No statistically significant or clinically meaningful changes were observed in blood chemistry, hematology, or mineral-status results between the *P. ovata* husk and insoluble-fiber groups. The patients reported no difference between the 2 supplement fibers with respect to bloating, flatulence, or abdominal pain. The number of bowel movements was $11.6/\text{wk}$ in the insoluble-fiber period and $12.3/\text{wk}$ in the *P. ovata* husk period.

Vitamin E (13.64 ± 2.72 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in the *P. ovata* husk period and 13.41 ± 2.10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ in the insoluble-fiber period) and vitamin A (542.90 ± 113.40 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the *P. ovata* husk period and

522.90 ± 117.40 $\mu\text{g}/\text{L}$ in the *P. ovata* insoluble-fiber period) concentrations did not vary significantly from baseline in either treatment period. Similarly, there were no adverse effects on clinical vital signs in patients receiving either *P. ovata* husk or insoluble fiber.

Genotype-fiber treatment interaction and FABP2 genotypes

The genotype-fiber treatment interaction was not statistically significant. After the *P. ovata* husk consumption, the carriers of the Thr54 allele (11 patients) had significantly higher (8% ; 0.11 mmol/L) HDL-cholesterol concentrations (1.32 ± 0.27 mmol/L) than did those who consumed insoluble fiber (1.21 ± 0.14 mmol/L; $P < 0.05$).

The FABP2 Thr54 variant (11 patients) was associated with a $5.7\text{-mg}/\text{dL}$ (20%) greater plasma apo A-IV concentration in the *P. ovata* husk group than in the insoluble-fiber group: 24.67 ± 5.88 compared with 18.97 ± 4.87 mg/dL ($P < 0.05$).

TABLE 3
Plasma lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (apo) concentrations before and after the 2 fiber-treatment periods¹

	Po husk		Insoluble fiber		Change between groups	p ²
	Before	After 8 wk	Before	After 8 wk		
Total cholesterol (mmol/L)	5.06 ± 0.67 ³	5.06 ± 0.68	4.91 ± 0.48	5.09 ± 0.65 ⁴	-3.76	0.57
Triacylglycerols (mmol/L)	1.62 ± 0.91	1.45 ± 0.83 ³	1.59 ± 0.90	1.50 ± 0.88	-2.79	0.46
Apo B (g/L)	0.92 ± 0.17	0.90 ± 0.18	0.88 ± 0.13	0.91 ± 0.16	-5.24	0.24
Apo A-I (g/L)	1.21 ± 0.16	1.26 ± 0.15 ⁶	1.20 ± 0.12	1.23 ± 0.13 ⁴	1.22	0.21
Apo B:apo A-I	0.77 ± 0.19	0.73 ± 0.19 ⁵	0.74 ± 0.15	0.74 ± 0.16	5.83	0.15
LDL cholesterol (mmol/L)	3.22 ± 0.61	3.26 ± 0.67	3.10 ± 0.45	3.35 ± 0.61 ⁷	-6.90	0.18
HDL cholesterol (mmol/L)	1.12 ± 0.27	1.15 ± 0.27	1.10 ± 0.20	1.06 ± 0.23	6.71	0.006
Total:HDL cholesterol	4.78 ± 1.41	4.65 ± 1.33	4.63 ± 1.09	5.05 ± 1.43 ⁷	-10.61	0.002
LDL:HDL cholesterol	3.04 ± 0.98	3.01 ± 1.02	2.91 ± 0.70	3.33 ± 1.09 ⁷	-14.24	0.003

¹ n = 28. Patients followed a crossover design protocol for the 2 fiber-treatment periods Po, *Plantago ovata*; insoluble fiber is *P. ovata* seeds There were no significant differences between the means of all variables at the start of each of the 2 fiber-treatment periods by paired *t* test.

² Comparisons between treatments were tested by using a paired *t* test.

³ $\bar{x} \pm$ SD (all such values).

^{4,7} Significantly different from before insoluble-fiber treatment (paired *t* test); ⁴ $P < 0.05$, ⁷ $P < 0.01$.

^{5,6} Significantly different from before Po husk treatment (paired *t* test); ⁵ $P < 0.05$, ⁶ $P < 0.01$.

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g	smithi	S=6	2/16/07	13:02	Art: 23530	Input-bam
--	--------	-----	---------	-------	------------	-----------

6

SOLÀ ET AL

Apo E and apo A-IV variant genes

In the E2 genotype group (5 patients), vitamin A was significantly lower after *P. ovata* husk consumption than after insoluble-fiber consumption (461.6 ± 172.9 and 526.8 ± 175.3 $\mu\text{g/L}$; $P < 0.01$). The Apo A-IV 360 and 347 variants did not show any significant association with lipid or apolipoprotein changes in relation to either of the treatments.

DISCUSSION

Our results indicate that soluble *P. ovata* husk consumption induced a more favorable effect on the lipoprotein profile (ie, reduction in CVD risk factors) than did a comparable insoluble fiber.

In our study, in men with coronary heart disease after a low-saturated-fat, low-cholesterol diet, the incorporation of *P. ovata* husk significantly reduced plasma triacylglycerol concentrations by 6.7% and apo B:apo A-I by 4.7% and increased the apo A-I concentration by 4.3%.

The triacylglycerol reduction observed with the *P. ovata* husk supplement was approximately half that of the reduction (between 10% and 16%) observed with statin therapies (the most widely used LDL-cholesterol-lowering drugs) and was similar to that of ezetimibe (7% triacylglycerol reduction). With this modest hypotriglyceridemic effect, *P. ovata* husk can be considered as an adjuvant treatment in patients with moderate hypertriglyceridemia (7, 8).

Apo B:apo A-I has been shown to be the best marker of atherogenic and antiatherogenic particles in plasma. The INTERHEART study showed this ratio to be a marker of risk of myocardial infarction, irrespective of the geographic regions of the populations studied (20). Recently, apo B:apo A-I was linked to the risk of fatal stroke (21) in a similar manner to that of myocardial infarction and other ischemic events (20, 21).

In our study, *P. ovata* husk intake reduced this ratio by $\approx 5\%$, which was mainly due to a moderate (statistically nonsignificant) reduction in apo B and a statistically significant increase in apo A-I. This could be clinically relevant in view of the results of the INTERHEART study, in which differences in mean apo B:apo A-I between CVD cases (0.85) and controls (0.80) was 6%.

P. ovata husk significantly increased HDL-cholesterol concentrations (6.7%) relative to the insoluble fiber. This finding is of considerable clinical relevance because studies of the secondary prevention of CVD have shown that the recommended LDL-cholesterol lowering diets (low in saturated fat and cholesterol) also have the detrimental effect of decreasing HDL-cholesterol concentrations. This applies to the Step I National Cholesterol Education Program prudent diet (22) and other recommended diets.

The present results support the use of *P. ovata* as a supplement in several dietary recommendations, such as monounsaturated fatty acid intakes and moderate alcohol consumption (23).

The present study describes new beneficial lipid-redistribution effects resulting from *P. ovata* husk consumption; effects that are different from those of other soluble fibers (2–4, 9). However, the mechanism by which *P. ovata* husk modifies lipid, lipoprotein, and apolipoprotein concentrations remains, as yet, undefined.

In our study, *P. ovata* husk did not produce an LDL-cholesterol-lowering effect, as has been observed with other

soluble fibers. This may have been due to several factors. For example, our patients consumed a more palatable and more tolerable low dose (10.5 g/d) than did the subjects in the study by Sierra et al (24), in which the dose of the same *P. ovata* husk preparation was higher (14 g/d). The high dose was observed to induce significant reductions in total and LDL cholesterol (7% and 9%, respectively) in patients with type 2 diabetes.

Reports indicate that the initial concentration of cholesterol is predictive of the subsequent reduction in cholesterol concentrations induced by some soluble fibers. As described in the meta-analyses (4, 25) and observed in our study, the low-moderate basal LDL-cholesterol concentration of the patients (mean: 3.04 mmol/L; maximum: 3.36 mmol/L) was highly predictive of the failure of dietary *P. ovata* husk supplementation to lower LDL-cholesterol concentrations. This could explain why patients with moderate-to-high LDL-cholesterol concentrations, such as those with type 2 diabetes (mean LDL cholesterol of 3.97 mmol/L) in the study by Sierra et al (24), would be more responsive to supplementation with *P. ovata* husk soluble fiber than were the patients in the present study.

It would be of interest to analyze the effects of a higher *P. ovata* husk intake in patients with low or moderate total plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations.

Of note is the finding that both fibers (soluble and insoluble) significantly reduced the patients' waist circumference and waist-to-hip ratio. This aspect has not been previously reported. Hence, supplementing a low-fat diet with fiber may have an additional benefit on risk factors (2) by reducing abdominal fat without appearing to have a significant effect on the BMI.

One limitation of this study was that an intention-to-treat analysis was not performed. Another limitation of this study, probably due in part to the small sample size of our study population, was that an influence of the proposed genes (FABP2, apo A-IV, and apo E) and their variants on the response to the fiber intervention in the diet cannot be ruled out.

Guidelines from the National Cholesterol Expert Program Adult Treatment Panel III suggest an increase in the intake of 20–30 g total dietary fiber, particularly of viscous or soluble fiber, to 10–25 g/d to achieve a more effective lowering of LDL cholesterol and of a consequent reduction in the risk of heart disease (5, 6). It remains to be determined whether treatment with a soluble fiber, such as *P. ovata* husk, can contribute to these beneficial effects of diets that are protective against CVD. Whether the benefits would be additive when used in combination with statins and other drugs used in the secondary prevention of CVD (7) remains to be determined.

In conclusion, *P. ovata* husk treatment in combination with a low-saturated-fat, low-cholesterol diet results in a more beneficial lipoprotein profile (ie, one considered to be protective against CVD) than does the addition to the diet of an equivalent amount of insoluble fiber.

We thank Jean Louis Richard and Alberto Ameijide for their help with the data collation, M José Rojas for her nursing skills, Merche Heras and Silvia Olivé for their laboratory expertise, Ester Reverte for her logistic assistance, and Rosa Albadalejo for her help with food preparation and dietary advice.

RS (principal investigator) was responsible for the original study design; recruitment and monitoring of the patients; data collection, analysis, and interpretation; and manuscript construction and revision. GG was responsible for monitoring the study, management of the dietary data, and manuscript construction. JR was responsible for the data analyses, interpretation of data, manuscript construction, and manuscript revision. J-CV was responsible for

balt3/znu-ajcn/znu-ajcn/znu00407/znu4426-07g	smithl	S=6	2/16/07	13:02	Art: 23530	Input-bam
--	--------	-----	---------	-------	------------	-----------

PLANTAGO OVATA HUSK AND PLASMA LIPID RISK FACTORS

7

the data analyses, interpretation of data, and manuscript construction. JG was responsible for the statistical analyses, manuscript construction, and manuscript revision. AA was responsible for the original study design, data interpretation, and manuscript construction. MAO was responsible for the data analyses and data interpretation. DR, JS, and MC were responsible for the data analyses and data interpretation. FM-L was responsible for the recruitment of patients, monitoring of the study, manuscript construction, and manuscript revision. JS-S and LM were involved in the conception of the study and critical revisions of the manuscript. None of the authors had a conflict of interest.

REFERENCES

1. Pereira MA, O'Reilly E, Augusstsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease. A pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:370–6.

2. Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:35–40.

3. Jenkins JD, Kendall CWC, Axelsen M, Augustin LSA, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibers, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:49–56.

4. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.

5. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA dietary guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284–99.

6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–97.

7. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz N, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–32.

8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force on European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–10.

9. Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:101–8.

10. Kesaniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apolipoprotein E phenotype. *J Clin Invest* 1987;80:578–81.

11. Corella D, Guillen M, Saiz C, et al. Association of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res* 2002;43:416–27.

12. Agren JJ. Postprandial responses of individual fatty acids in patients homozygous for the threonine or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am J Clin Nutr* 2001;73:31–5.

13. Anderson JM, Allgood LD, Lawrence A, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71:472–9.

14. Plan Integral de la cardiopatía isquémica 2004-2007. (Reducing heart attack risk, the goal of the comprehensive ischemic cardiopathy plan 2004-2007.) Madrid, Spain: Ministry of Health, 2003 (in Spanish).

15. Favier JC, Ripert JI, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général Des Aliments. (Food composition tables.) Paris, France: INRA et CIQUAL, 1995.

16. Ostos MA, Recalde D, Baroukh N, et al. Fructose intake increases hyperlipidemia and modifies apolipoprotein expression in apo AI-CIII-AIV transgenic mice. *J Nutr* 2002;132:918–23.

17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1978;18:499–502.

18. Catignani GL, Bieri JG. Simultaneous determination of retinol and tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. *Clin Chem* 1983;29:708–12.

19. Ratkowsky DA, Evans MA, Alldredge JR, eds. Cross-over experiments: design, analysis, and application. (Statistics: Textbooks and Monographs). Vol 135. New York, NY: Marcel Dekker, 1993.

20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.

21. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apo A-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med* 2006;259:259–66.

22. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455–61.

23. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005;353:1252–60.

24. Sierra M, García JJ, Fernández N, Díez MJ, Calle AP, Farmafibra Group. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:830–42.

25. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, et al. Oat products and lipid lowering: a meta-analysis. *JAMA* 1992;267:3317–25.